

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Nierenfunktion bei Narkose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von
Klaus Schenk
aus Aachen

Mainz 1979

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE NIERENFUNKTION BEI NARKOSE

Ingural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz



den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt
von Klaus Schenk
aus Aachen

Mainz 1979



Fachbereichsdekan: Professor Dr. R. Wolf

1. Gutachter: Professor Dr. H. U. Gerbershagen

2. Gutachter: Professor Dr. U. Jonas

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung und Fragestellung	1
B I Anatomie und Physiologie der Niere	
1. Mikroskopischer und makroskopischer Aufbau der Niere	4
2. Glomeruläre Funktion	7
3. Funktion der Tubuli	13
4. Sauerstoffverbrauch der Niere	15
5. Säure-Base-Haushalt der Niere	17
6. Enzymreaktion	20
II 1. Prämedikation	21
2. Narkose	27
C Nierenfunktion bei Narkose	
I Inhalationsnarkotika	
1. Diäthyläther	33
2. Chloroform	38
3. Cyclopropan	40
4. Halothan	44
5. Methoxyfluran	63
6. Enfluran	88
II Intravenöse Narkotika	
1. Propanidid	97
2. Ketamine	99
III Neuroleptanalgesie	101
IV Regionalanästhesie	
1. Periduralanästhesie	106
2. Spinalanästhesie	110
D Zusammenfassung	113
E Literatur	120
F Anhang	133
G Lebenslauf	136



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung und Fragestellung

In zunehmendem Maße gewinnt die Frage nach der Verträglichkeit bzw. Toxizität der älteren und neuen Narkotika an Bedeutung, schon deshalb, weil sich der Anästhesist einer schonenden Narkose gegenüber Patient und Operation bedienen soll. Zu beachten ist aber auch, daß ältere Präparate früher als toxisch galten und als unbrauchbar für längere Narkosen erklärt wurden, heute aber im Rahmen der modernen Kombinationsnarkosen eine erneute Bedeutung erlangten, da Nebenwirkungen und Toxizität erheblich gemindert werden.

Alle Narkotika werden in verschiedener Konzentration durch die Niere ausgeschieden - somit steht sie im Brennpunkt zahlreicher Untersuchungen.

Das Gewicht der Niere beträgt ca. 0.4 % des Körpergewichtes, trotzdem wird sie von etwa 25 % des Herzzeitvolumens durchflossen. Bedingt durch den komplizierten histologischen Aufbau und die hochentwickelte physiologische Arbeitsweise ist eine erhöhte Störanfälligkeit erklärbar. Selbst Substanzen oder deren Metaboliten, die nur eine minimal kurze Zeit im Organismus verweilen, können die Zellen des Tubulussystems derart schädigen, daß eine erhebliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion erkennbar oder meßbar wird.

Schon um die Jahrhundertwende nahm man sich vereinzelt dieser Frage nach der Nierenfunktionsstörung an (57, 15). Die zentrale Stellung der Niere wurde in diesem Zusammenhang erkannt, doch kann das methodische Vorgehen dieser Ermittlungen für vergleichende Untersuchungen schwerlich herangezogen werden, schon deshalb nicht, weil die Nierenfunktion bei unterschiedlicher Prämedikation und variierendem Hydrationszustand der Patienten gemessen wurde, die Narkosezeiten zu kurz angesetzt waren und der Schwierigkeitsgrad der einzelnen Operationen zu wenig definiert war. Man glaubte damals, daß mit dem Absetzen der Narkose bei Abschluß der Operation die Wirkung des Narkotikums beendet sei. Eine Nachwirkung, ja eventuell eine weiter

schädigende Nachwirkung wurde nicht in Betracht gezogen. Ebenfalls dachte man nicht daran, daß der Wasser- und Elektrolythaushalt durch das zwangsläufig entstehende Operationstrauma beeinträchtigt werden könnte. Zwar wurde beobachtet, daß eine Verminderung der Harnmenge unter der Operation auftrat, doch konnte keinerlei Zusammenhang zwischen Operation und der auftretenden Oligurie erkannt werden, da die physiologischen Grundkenntnisse nicht vorlagen. Als die Forscher jedoch merkten, daß kreislaufmechanische Veränderungen - durch Narkotika hervorgerufen - die Nierenfunktion direkt beeinflussen, forderte man gleiche Bedingungen der Versuchsanordnungen, Prämedikation, Operationsdauer, Altersgruppierung der Patienten, um eine Nierenfunktionsstörung richtig beurteilen zu können. Erst die Einhaltung dieser Prämissen läßt die verschiedenen Narkotika im Hinblick auf ihre Nierenbeeinflussung bei unterschiedlichen Operationsbedingungen vergleichen.

Nach 1950 nahm sich die medizinische Forschung der Rolle der Niere bei der Narkose erneut und systematisch, d.h. unter den oben geforderten Kautelen, an. Von den Forschern sind besonders Schwartz (91), Mazze (90, 91), Cousins (31), Kennedy (76, 77, 78), Bihler (14, 15, 16, 17), Westermarck (13, 130), Wählin (130) zu nennen. Die Untersuchungen verfolgten das Ziel, ein nierenschonendes Narkotikum zu finden, wonach auch bei bereits präoperativ Nierengeschädigten eine optimale Narkose durchgeführt werden kann.

Bedingt durch die große Anzahl der in den letzten 20 Jahren entwickelten Narkotika ist der Anästhesist heute in der Lage, eine weitgehend organschonende Narkose auch bei vorgeschädigten Patienten zu leiten. Doch darf nicht vergessen werden, daß auch heute noch kein optimales Narkose-Verfahren existiert, das bei "Risiko - Patienten" mit Nierenschädigung bzw. -insuffizienz angebracht wäre.

Während man sich schon seit längerer Zeit mit dem Problem der Leberschädigung nach einer Narkose befaßt hat und schon seit geraumer Zeit weiß, daß die Leber durch wiederholte Narkosen innerhalb eines geringen Zeitintervalls geschädigt werden kann, so taucht doch die

Frage einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung erst in den letzten Jahren verstärkt auf. Zwar liegen heute schon zahlreiche Großversuche vor, die die Beurteilung einiger Narkotika zuläßt, doch wurde häufig vergessen, die Narkose als "Einheit" - nämlich Prämedikation, Narkose, Operation und Ausleitung der Narkose - zu betrachten. Nur unter Beachtung dieser und der schon erwähnten Prämissen können Auswertungen vorgelegt werden, die die Nierenfunktion während einer Narkose beschreiben. Somit konnte erst in den letzten Jahren diese Frage untersucht werden.

Anhand von Tabellen möchte ich versuchen, die einzelnen Narkotika in ihren Nebenwirkungen und ihrer Toxizität zu beschreiben und erlaube mir Vergleich und Kritik zu üben, da auch heute noch einige sehr schädliche Narkotika im Handel sind, die besser abgesetzt werden sollten. Dabei möchte ich nicht vergessen, auch weniger toxische Anästhetika zu erwähnen, die unter den oben genannten Prämissen angewandt werden sollten.

Makroskopischer und mikroskopischer Aufbau der Niere

Auf einem frontalen Schnitt durch die Niere sieht man die Medulla renis, die sich aus etwa zwanzig Pyramides renales zusammensetzt und die Cortex renis. Die Pyramides renales münden mit ihren Papillen in den Kelchen des Nierenbeckens (6).

Bei der histologischen Betrachtung des Feinbaues der Niere erkennt man das Nephron als die kleinste funktionelle Einheit der Niere. Hier besteht die Verbindung zu dem Harnkanälchensystem und dem arteriellen Gefäßknäuel. Jedes Harnkanälchen beginnt mit dem Corpusculum renis, das aus zwei Teilen besteht, nämlich dem arteriellen Wundernetz mit zu- und abführendem Gefäß und dem blinden Ende eines Harnkanälchens, in welches das Gefäßknäuel eingestülpt ist (Bowmann'sche Kapsel) (107). Die Tubuli setzen sich aus dem Hauptstück, dem Mittelstück mit pars recta und pars contorta und dem Verbindungsstück zusammen. Partes rectae und Überleitungsstück bilden die Henle'sche Schleife. Insgesamt findet man ca. 2.5 Millionen Corpusculi, die täglich von ungefähr 1 700 l Blut durchströmt werden. Dabei werden nahezu 180 l Primärharn pro Tag gebildet, der zu 98 % in den Nierenkanälchen rückresorbiert wird.

Das Corpusculum hat eine Größe von 150 - 250 μm . In der kernarmen Endothelauskleidung der Kapillarwandung erkennt man Poren, die auf einer Basalmembran liegen. Diese Basalmembran wird verstärkt von einem retikulären Fasergitter. Außen sitzen die Podocyten und Epicyten auf. Diese gehen am Gefäßpol in das einschichtige Plattenepithel über, das zusammen mit der Basalmembran und einem retikulären Geflecht die Wand der Bowmann'schen Kapsel bildet.

Der Primärharn entsteht durch Ultrafiltration des Blutplasmas. Diese "Siebung" erfolgt an der Kapillarmembran. Nach O. Bucher (23) spielt dabei die mukopolysaccharidhaltige Basalmembran eine physikalische Rolle - Podocyten und Epicyten besitzen eine regulierende Wirkung. Der Durchtritt des Filtrats ist durch die Druckdifferenz zwischen der Bowmann'schen Kapsel und der Kapillare gewährleistet.

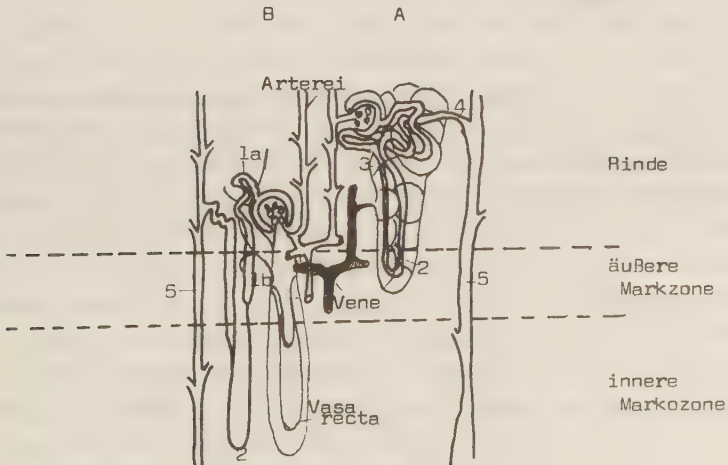
Schematische Darstellung von zwei Nephronen:
(nach Smith, H.W.(61)).

- A - einem kortikalen -
B - einem juxtamedullären -

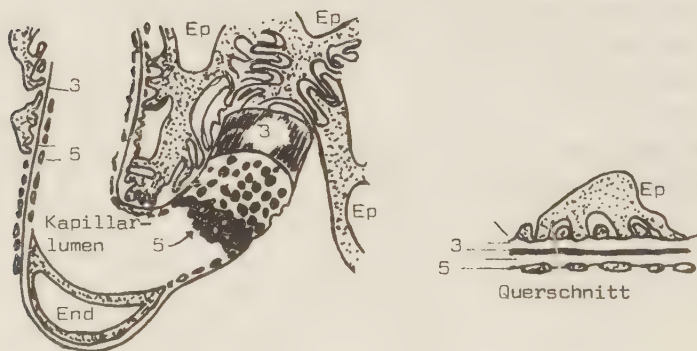
Die an die Bowmann'schen Kapsel anschließenden Nephronabschnitte :

1. Der proximale Tubulus unterteilt in
 - a.) pars convoluta
 - b.) pars recta
2. der dünne Teil der Henle'schen Schleife
3. der dicke aufsteigende Teil der Henle'schen Schleife
4. das distale Konvolut
5. die Sammelrohre

Der juxtaglomeruläre Apparat ist um der Übersichtlichkeit willen nur an einem Nephron eingezeichnet.



Das gefensterterte Endothel hat eine Porengröße von 500 bis 1000 Å, die Außenseite der Kapillare weist eine Fensterung von 200 bis 500 Å auf. Somit können beide nicht als Filtrationshindernis aufgefaßt werden. So kann nur noch die Basalmembran als Filtrationsbarriere angesehen werden. Sie besteht aus drei Schichten. Die mittlere läßt feine Filamente mit einem Durchmesser von 30 bis 60 Å erkennen. Es handelt sich um Kollagene, die in einem dreidimensionalen Netz verknüpft sind. Der Abstand der Filamente untereinander beträgt 30 bis 75 Å.



Elektronenmikroskopische nachweisbare Strukturen am Glomerulum. Die Endothelzellen (End) bilden das Endothelrohr (5). Nach außen schließt sich die Basalmembran an (3), der die Epithelzellen (Ep) mit tentakelartigen Zellfortsätzen aufsitzen. Diese zeigen zwischen sich Schlitze, durch die das Glomerulumfiltrat in den Kapselraum abfließt. (Aus Peasa, D.C. Histochemistry 3: 259 (1955))

Glomeruläre Funktion

Bei der Bildung des Primärharns kann von einer Siebung gesprochen werden, wobei Substanzen mit einem Molekulargewicht bis zu etwa 70 000 in das Glomerulumfiltrat gelangen. Mit Hilfe des Quotienten Filtratkonzentration/Plasmakonzentration wird errechnet, ob eine Substanz filtriert wird oder nicht. Ist der Quotient kleiner als 0,98, so beginnt ziemlich schnell die Sistierung. Am Ort der Filtration wird keine Stoffwechselenergie benötigt, da die Filtration ein passiver Vorgang ist. Der Primärharn ist nahezu frei von korpuskulären Teilchen. Harnstoff und Glucose findet man in nahezu gleicher Konzentration wie im Plasma. Hämoglobin und Serumalbumin können bei intakter Funktion nicht filtriert werden.

Zur Bildung des Primärharns müssen die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und der renale Plasmafluß (RPF) konstant bleiben, wobei die Konstanz durch die Autoregulation der Niere gewährleistet ist. Sinkt der systolische Blutdruck unter 80 mm Hg, ist eine Ausscheidung nicht mehr möglich. Eine Erhöhung des effektiven Filtrationsdrucks (114) erfolgt durch Dilatation des Vas afferens und durch Konstriktion des Vas efferens. Anhand der GFR, die einem Tag-Nacht-Rhythmus unterliegt – wobei die Werte am Tag 30 % höher liegen – wird die allgemeine Nierenfunktion bestimmt. GFR wird mittels des sog. Clearance-Verfahrens oder durch den Paraaminohippursäure – (PAH) – Konzentrationsabfall im Blut ermittelt. Hierzu werden Substanzen wie das Inulin und das Thiosulfat am häufigsten benutzt, die weder toxisch noch frei filtrierbar sind. Auch werden sie weder tubulär sezerniert, noch resorbiert und unterliegen keinem metabolischen Abbau. Die pro Zeiteinheit filtrierte Menge ist gleich der im Endharn pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Menge. Das körperfremde Inulin wird durch i.v. Dauertropf zur Konstanterhaltung des Plasmaspiegels appliziert. Will man die Dauerinfusion umgehen, wird das endogen gebildete Kreatinin zur Bestimmung herangezogen. Man erhält so die endogene Kreatinin-Clearance ($C_{\text{Kreat.}}$), die bei tubulärer Sekretion größer als die GFR, bei tubulärer Rückresorption kleiner als GFR ist.

Ist U die Konzentration einer Substanz im Harn (mg/ml), V das Urinvolumen (ml/min), das in der Minute ausgeschieden wird, und ist P die Konzentration im Ultrafiltrat (mg/ml), so ergibt sich aus dem Produkt U und V dividiert durch P die GFR.

Der Quotient aus der pro Zeiteinheit (Minute) ausgeschiedenen Substanzmenge dividiert durch die Plasmakonzentration bezeichnet man als Clearance. Man versteht hierunter diejenige Plasmamenge, die im Durchfluß durch die Niere in einer Minute vollständig von der betreffenden harnpflichtigen Testsubstanz befreit ("gereinigt, geklärt") wird. Der erhaltene Wert ist abhängig von der Testsubstanz.

$$C_{\text{Kreat.}} = \frac{U \times V \times 100}{P \times 1440}$$

U x V = mg Kreatinin ausgeschieden in 24 Std.

P = Plasmakonzentration Kreatinin in mg %

1440 = 24 Std. in Minuten

Die Formel gibt das Plasmavolumen an, die pro Zeiteinheit von der betreffenden Substanz befreit wird.

Die Größe der GFR wird mit der Inulin-Clearance und die der effektiven renalen Plasmadurchströmung durch die PAH-Clearance ermittelt. Das Verhältnis beider zueinander nennt man Filtrationsfraktion (FF). Fällt der Blutdruck, so steigt die FF.

Weiterhin fand man eine Altersabhängigkeit der GFR. Bis zum 50. Lebensjahr wird die GFR im Durchschnitt 230 ml/min. betragen. Mit zunehmendem Alter sinken diese Werte, so daß mit dem 90. Lebensjahr nur noch die Hälfte der Normalausscheidung erreicht wird. Interessant ist, daß in der kindlichen Wachstumsphase die absolute Größe der GFR ebenfalls niedriger liegt, als im "Normalalter". Vergleicht man jedoch Clearance-Werte bezugnehmend auf die Körperfläche, Nierengewicht oder Körperwasser, so findet man ab dem 3. Lebensjahr nahezu identische Wert in allen Altersstufen. Daher bezieht man Clearance-Werte auf die Durchschnittsnorm von 1.73 m^2 Körperoberfläche.

Weiterhin beeinflussen folgende Faktoren die GFR:

1. Änderung des Blutdrucks in den Kapillaren der Glomeruli
 - 1.1. Änderung des Blutdrucks im großen Kreislauf
 - 1.2. Verengung der efferenten oder afferenten Arteriolen
2. Änderung des Flüssigkeitsdrucks in der Bowmann'schen Kapsel
3. Änderung des onkotischen Drucks der Plasmaproteine
4. Verkleinerte Gesamtfläche des glomerulären Filters

Punkt 1 ist besonders hervorzuheben, da hier die Kreislaufgrößen Herz-Zeit-Volumen, peripherer Widerstand, Blutdruck, Puls etc. eine wichtige Rolle spielen.

Ebenso fand man einen Abfall der GFR bei einem Anstieg des Serum-Harnstoffs, des Serum-Kreatinins und des Serum-Phosphats.

Kreatinin-Clearance:

Durch glomeruläre Filtration wird das Kreatinin ausgeschieden, ein geringer, jedoch unbedeutender Anteil wird durch Sekretion eliminiert. Steigen die Kreatininkonzentrationen, so erhöhen sich auch die durch Sekretion ausgeschwemmten Anteile, wobei gleichzeitig die tägliche Produktion des Kreatinins abfällt. Das Verhältnis, das sich zwischen Serumkreatinin und Glomerulumfiltrat entwickelt, hat nahezu hyperbolischen Charakter. Die Filtrationsrate kann deshalb nach folgender Gleichung geschätzt werden, wobei die Muskelmassenunterschiede von Körpergewicht und Alter berücksichtigt werden.

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) (\text{Gewicht in kg})}{72 \times \text{Serumkreatinin in mg \%}}$$

Verglichen mit dem Harnstoff-N ist die Kreatininkonzentration ein besseres Maß für die Nierenfunktion, da das Kreatinin nicht oder gering von exogenen Faktoren beeinflusst wird. Dies gilt jedoch nicht bei beginnender oder sich bereits manifestierter Insuffizienz. In diesen Fällen findet man trotz starker Nierenfunktionsminderung nur minimale Erhöhungen der Serumkreatininwerte.

Die Harnstoff-N-Konzentration liegt normalerweise etwa zehnmal höher als die des Serumkreatinins, was zum Vergleich berechtigt. Nimmt der Harnstoff-N relativ zu, so ist der Verdacht auf eine beginnende Nierenstörung berechtigt.

Endogene Kreatinin-Clearance:

Die tägliche Kreatininexkretion unterliegt erheblichen Schwankungen, so daß nur Mehrfachbestimmungen einen exakten Aufschluß über die momentane GFR ergeben. Bei normaler Nierenfunktion wird die Höhe der GFR um ca. 20 %, bei zunehmender Insuffizienz sogar bis etwa 50 % überschätzt. Nur wenn die GFR kleiner als 15 ml/min. ist, besteht eine relative Übereinstimmung mit der Inulin-clearance. Trotz dieser doch relevanten Schwankungen und der sich daraus ergebenden Ungenauigkeiten hat die Messung der endogenen Kreatinin-Clearance eine erhebliche Bedeutung erlangt, da sie beliebig häufig und ohne großen Aufwand durchgeführt werden kann - der Patient muß nur gewissenhaft den 24 Std.-Urin sammeln, wobei eine ausreichende Diurese durch konstante Trinkmengen (1500 ml) erreicht wird.

Der Nierenplasmastrom (RPF) kann mit Hilfe der hohen Extraktionsrate einiger organischer Säuren gemessen werden, wobei besonders die Para-aminohippursäure (PAH) herangezogen wird. Der RPF wird durch die PAH-Clearance (C_{PAH}) bestimmt. Bedingung hierzu ist eine gleichbleibende Extraktionsrate. Ist die Extraktion jedoch gestört, so muß neben der C_{PAH} noch die Extraktionsrate E_{PAH} gemessen werden.

$$RPF = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{V \times V/Pa}{(Pa - Pr) / Pa} = \frac{U \times V}{Pa - Pr}$$

- U = PAH-Konzentration im Harn
- V = Harnvolumen
- Pa = PAH-Konzentration im arteriellen Blut
- Pr = PAH-Konzentration in der V. renalis

Die renale Durchblutung (RBF) errechnet sich aus dem RPF und dem Hämatokritwert (Hkt)

$$RBF = \frac{RPF}{1 - Hkt}$$

F.H. Dost (45) hat 1949 den Konzentrationsabfall der PAH im Blut bestimmt. Diese Nierenfunktionsprüfungen wurden an einem Patienten durchgeführt, der sich freiwillig einer Narkose unterzog.

M.H. Nadjmabadi und K. Huse (93) haben 1973 Messungen der PAH-Konzentration im Blut durchgeführt und festgestellt, daß der Konzentrationsabfall unter Zugrundelegung der Halbwertszeit von der Urinproduktion unabhängig ist, die bei Gaben von fast allen Narkotika abnimmt oder zum Stillstand kommt.

Die PAH-Halbwertszeit (HWZ) ist somit ein Maß für die Nierenfunktion. Unter der HWZ versteht man die Zeit, die die PAH-Konzentration benötigt, von irgendeinem beliebigen Wert auf die Hälfte abzufallen. Die technische Durchführung dieser Untersuchung ist verhältnismäßig einfach und schaltet die Nachteile, die der Inulin- bzw. PAH-Clearance-Bestimmungen anhaften, aus.

Wie F.H. Dost zeigen konnte, erfolgt die PAH-Ausscheidung in Form einer Exponentialfunktion, so daß aus dem exponentiellen Absinken der PAH im Blut die PAH-Konzentration in mg % ermittelt werden kann. Übertragen in ein Koordinatensystem zeigt die Ordinate den Prozentgehalt der PAH in mg % und die Abzisse die Zeit in Minuten an. Wittkopf (132) brachte nun die PAH-HWZ in Beziehung zum Nierenplasmastrom. Das Ergebnis ist eine Kurve, aus der man sehr schnell bei bekannter PAH-HWZ den dazugehörigen Clearance-Wert ermitteln kann.

So kann z. B. aus der Kurve entnommen werden, daß 16.0 min. HWZ einem Wert von 800 ml/min. effektiven renalen Plasmafluß (ERPF) entsprechen. Eine PAH-HWZ von 22 min. entspricht einem Clearance-Wert von 400 ml/min. PAH-HWZ-Werte über 22 min. sind als pathologisch anzusehen.

Wenn auch den Clearance-Bestimmungen erhebliche Mängel anhaften (51, 113), muß ich in meiner Arbeit die derzeit geübten Methoden der Inulin- und PAH-Clearance berücksichtigen. Für die von Dost angegebene Methode liegen noch zu wenige Großversuche vor, z. B. Honquet (70), Dvoracek (47) und Foitzik (54).

Funktion der Tubuli

Nahezu 95 % der gelösten Bestandteile im Filtrat, die tubulär rückresorbiert werden, sind Elektrolyte, die als solche eine elektrische Ladung aufweisen. Wegen der Transportbedingungen der Tubuluswand ist die Größenordnung und die Polung der elektrischen Potentialgradienten von Interesse.

Im proximalen Tubulus konnte keine elektrische Potentialdifferenz zwischen Tubuluslumen und Interstitium gefunden werden. Jedoch bestimmte man Spannungen von 15 mV im Sammelrohr und 50 mV im distalen Tubulus.

Der Schwerpunkt der Tubulusfunktion liegt im Kationentransport. Im proximalen Tubulus sind wohl in chemischer wie elektrischer Hinsicht keine Hindernisse zu erwarten. Hier können nicht nur 60 % des Natriums, sondern auch Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphat, Sulfat, Aminosäuren etc. resorbiert werden. In die Tubulusflüssigkeit wird Ammoniak, Wasserstoff-Ionen und organische Säure sezerniert (114).

Im proximalen Tubulus erfolgt die Resorption des Natrium isoosmotisch, d.h. dem Natrium folgt in gleichen Verhältnissen das Wasser. Es bleibt die Tubulusflüssigkeit isoton und isoosmotisch. Die gleichbleibende Natriumkonzentration entspricht der des Plasma.

Nicht nur die tubulären Mechanismen sind für die Natriumausscheidung verantwortlich. Ebenso sind Wasserstoff- und Kaliumsekretion der Tubuli und ebenfalls die zirkulierende Menge der Nebennierenrinden-Hormone von großer Bedeutung. So steigern z.B. die Mineralocorticoide die Natriumrückresorption im Austausch gegen Kalium und Wasserstoff.

Liegt ein relativer Natrium-Mangel vor, so verkleinert sich der Natrium-Kalium-Quotient und die Aldosteronproduktion wird angehoben.

Bei Natrium-Mangel findet eine Freisetzung von Renin aus den Granula der juxtaglomerulären Zellen statt. Über die bekannten Mechanismen wird Aldosteron gebildet, da sie die Natrium- und Wasserrückresorption vermehrt (75).

Die Ausscheidung des Urins mit einer Osmolalität zwischen 40 und 1 200 mosmol/l wird durch das Haarnadelgegenstromprinzip ermöglicht (die Tubulusflüssigkeit ist am Ende der Schleife hypoton - gegen die Papille zunehmend hyperten). Im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife wird die Zusammensetzung der Tubulusflüssigkeit verändert. Dieser Abschnitt ist wasserundurchlässig, d. h. daß die Tubulusflüssigkeit hypoton, das Interstitium hyperten wird. Die Hypertonizität bewirkt einen Wasserentzug im absteigenden Schenkel - Natrium strömt ein (112).

Eine Wasserdurchlässigkeit des distalen Tubulus und des Sammelrohrs erfolgt durch die vermehrte Produktion des antidiuretischen Hormons (ADH), wie sie z. B. unter Halothan-Narkose festgestellt wurde (72). Die Wasserpermeabilität steht unter Kontrolle des ADH. Vom Hydratationszustand des Körpers hängt es ab, ob die Niere den Harn konzentriert oder ob der osmotische Druck des Harns gegenüber dem Blutplasma bis auf ein Sechstel herabgesetzt ist.

Unter Normalbedingungen werden bis zu 55 % des filtrierte Natriums rückresorbiert. Die rückresorbierte Natriummenge steigt mit zunehmender GFR an und sinkt, wenn die GFR abnimmt.

Sauerstoffverbrauch der Niere

Für die Harnausscheidung ist ein Energieaufwand notwendig, der sich auf einen Oxydationsvorgang zurückführen läßt. Als Maß für den Energieumsatz kann somit die Größe des Sauerstoffverbrauchs pro Zeiteinheit angesetzt werden.

Der Energieumsatz läßt sich mit Hilfe der Durchflußvolumina und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz messen. Dabei wird der Sauerstoffverbrauch pro 1 g Nierengewicht und Minute berechnet.

Normal: 0.03 - 0.1 ml O_2 pro g Niere/Minute

Der Erwachsene verbraucht also mit beiden Nieren (250 g) zusammen 11 - 36 l O_2 / 24 Std., dies entspricht einem Zwölftel des Gesamt-Ruhe-Umsatzes. Da das Nierengewicht nur 0,4 % des Körpergewichtes beträgt, hat sie somit den größten Sauerstoffverbrauch aller Organe. Dieser ungewöhnlich hohe O_2 -Bedarf spricht gegen die Annahme, daß die Ausscheidung des Harns lediglich durch Filtrations- und Diffusionsvorgänge erfolgt.

Für die Nierenarbeit ist vielmehr ein erheblicher Energieaufwand in den Zellen des Organs selbst notwendig. Dies erklärt auch, warum die Niere, wie kaum ein anderes Organ, gegen vorübergehende Sperrung des Blutstroms empfindlich ist. Eine nur für wenige Minuten erfolgende Unterbrechung kann eine stundenlange Anurie zur Folge haben. Man fand bei einer Durchblutung der Niere von 1700 l Blut/die, daß bei den intrarenalen Arbeitsprozessen 75 - 150 cal. Wärme entstehen und abgeführt werden.

Bei den Untersuchungen, die klären sollten, in welcher Weise sich der hohe Sauerstoffverbrauch einmal durch Veränderung der Konzentration des gesamten Harnes oder einzelner Bestandteile und zum anderen durch die Harnmenge zurückführen läßt, sind noch keine eindeutigen Ergebnisse veröffentlicht worden. So gibt es Medikamente, deren Sekretionssteigerung ohne Zunahme des Sauerstoffverbrauchs einhergehen,

und wieder andere, die einen deutlichen Mehrverbrauch erfordern. So steigt z. B. der Sauerstoffverbrauch nach i.v.-Gabe von Sulfat an, nach Applikation von Ringerlösung ist kaum eine Veränderung zu erkennen. Nach Gabe von Harnstoff wiederum erkennt man eine Steigerung.

Die ausgeschiedenen Wassermengen sind für den Energieumsatz der Niere bestimmend (104). Man weiß, daß die Nierenarbeit und damit ihr Energieumsatz durch Hormone beeinflusst wird. So senkt ADH den Energieumsatz bei Steigerung der Salzkonzentration und Minderung der Harnmenge (104).

Andere Autoren (114) sehen einen Zusammenhang zwischen der Durchblutung - damit verbunden ist eine Veränderung der Natriummenge - und dem Sauerstoffverbrauch. So soll die O_2 -Aufnahme mit der Durchblutung steigen. Weiterhin wird diskutiert, daß der Sauerstoffverbrauch der Niere mit der Natrium-Rückresorption übereinstimmt. Das heißt aber auch, daß der Energieverbrauch von der Durchblutung bestimmt wird. Vermindert sich diese, so sinkt die GFR. Damit verringert sich die Notwendigkeit der Niere, unter Aufgebot Stoffwechselenergie Natrium zu resorbieren. Durch ein Sistieren der Filtration wird das analoge Verhalten von O_2 -Verbrauch und Durchblutung gestört. Das Nierenblut wird stärker ausgeschöpft wodurch ein C_2 -Minimalbedarf gewährleistet wird. Durchblutung und arteriovenöse O_2 -Differenz zeigen ein reziprokes Verhalten.

Erkannt wurde, daß der Sauerstoffverbrauch nur dann vermindert ist, wenn die Natrium-Reabsorption unterbunden ist, wie das bei einer akuten Niereninsuffizienz und im haemorrhagischen Schock der Fall sein kann.

Der Säure-Base-Haushalt der Niere

Für die Regulierung des Säure-Base-Haushaltes und für die Konstanthaltung der extrazellulären Flüssigkeit ist die Niere mit verantwortlich. Die Ausscheidungsschwelle des Bicarbonats z. B. liegt in Relation zur Plasmakonzentration. Der pH-Wert des Blutplasmas ist bei bekanntem CO_2 -Partialdruck abhängig von der Bicarbonatkonzentration (Henderson-Hasselbach'sche Gleichung). Mit steigendem P_{CO_2} nimmt die Menge an resorbiertem Bicarbonat pro ml Filtratvolumen hyperbolisch zu - die Bicarbonatschwelle paßt sich dem jeweiligen P_{CO_2} an. Der pH-Wert im Extrazellulärraum unterliegt somit nur geringen Schwankungen.

Bei der proximalen Bicarbonat-Resorption werden Wasserstoff-Ionen von den Tubuluszellen in die Tubulusflüssigkeit sezerniert. Für jedes austretende H^+ -Ion folgt im Kationenaustausch ein Natrium-Ion. Wasserstoff- und Bicarbonat-Ionen stehen in der Tubulusflüssigkeit im Gleichgewicht mit undissoziierter Kohlensäure. Diese zerfällt in Wasser und Kohlendioxid, das in die Zelle diffundiert. Hier findet eine Verbindung mit Wasser zur Kohlensäure statt. Die Carboanhydrase beschleunigt den genannten Vorgang. Die so entstehende Kohlensäure zerfällt wieder in Bicarbonat und H^+ -Ionen, die zur Sekretion bereit gestellt werden. Das Bicarbonat wird in das Interstitium transportiert.

Zur Resorption des filtrierten Bicarbonats werden im proximalen Tubulus etwa 4000 mval H^+ -Ionen, in den übrigen Abschnitten weitere 500 mval/die sezerniert. 60-100 mval/die werden ausgeschieden. Der ausgeschiedene Harn hätte somit einen pH von 1.5 - tatsächlich sinkt er jedoch nie unter 4.5, d. h. daß nur 0.2 % H^+ -Ionen in freier Form ausgeschieden werden. Von Interesse sind also nur die titrierbaren Säuren und das Ammoniak.

Die anfallende Phosphorsäure wird durch Bicarbonat gepuffert, das gebildete Kohlendioxid wird abgeatmet. Das Phosphat wird jedoch nicht

als Neutralsalz ausgeschieden - der Natriumverlust wäre in diesem Falle zu hoch und der Vorrat an Bicarbonat schnell erschöpft. Eine Azidose würde entstehen. Die Hälfte des Bicarbonats, das zur Pufferung dient, wird zurückgewonnen. Trotzdem werden durch Ausscheidung des sec. Phosphat-Salzes 10-30 mval H^+ -Ionen/die durch die Niere ausgeschieden. Das Ammoniak eliminiert 30-50 mval H^+ -Ionen/die. Bildet sich, aus welchen Gründen auch immer, eine metabolische Azidose, so kann der Ammoniakmechanismus auf das Zehnfache ansteigen.

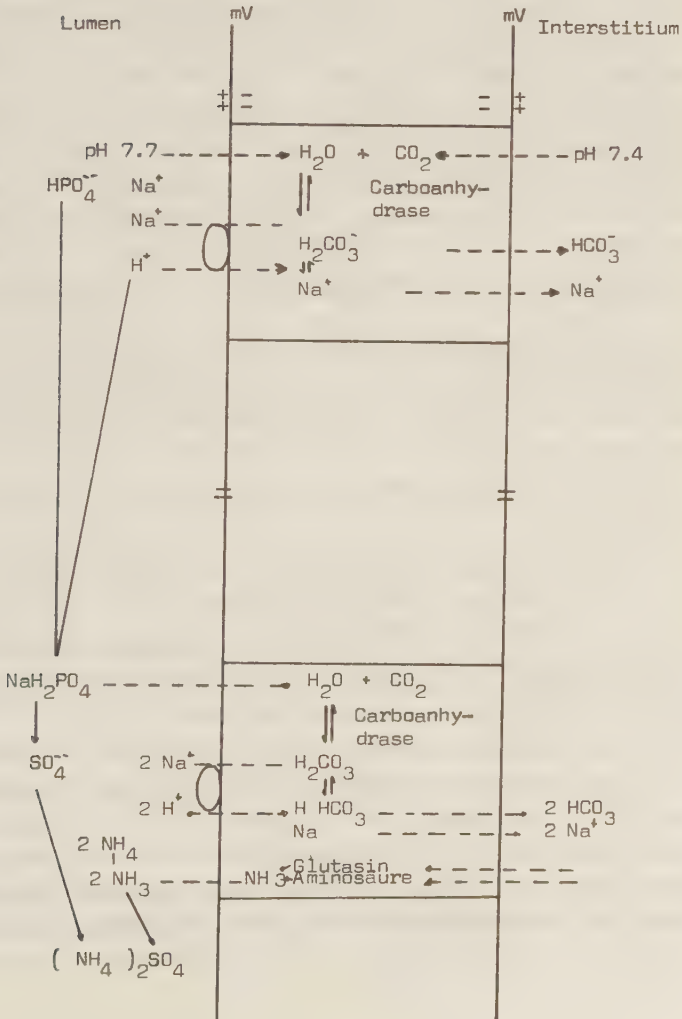
Unter der Wirkung der Glutaminase wird das Ammoniak in allen Nierenzellen, die H^+ -Ionen sezernieren können, aus Glutamin gebildet, hierbei ist der proximale Tubulus beteiligt. Die Konzentration an Ammonium-Ionen ist auf der Seite der Membran am größten, die den niedrigsten pH aufweist.

Das in den Nierenzellen gebildete Ammoniak diffundiert hauptsächlich in die Tubulusflüssigkeit, da am Ende des proximalen Tubulus ein pH von 6.8 vorliegt. Wasserstoff-Ionen werden aufgenommen, worauf das Ammonium akkumuliert. Da die Ionen schlecht lipoidlöslich sind, ist eine Rückdiffusion nicht möglich. Die Ionen werden ausgeschieden.

Mechanismus der renalen H^+ - Ionen Eliminierung (nach Pitts) .

Oben : Ausscheidung titrierbarer Säuren

Unten: Ammoniakausscheidung



Enzymreaktionen

Enzyminduktion: Hierunter versteht man eine Zunahme des Enzymproteins, wobei eine Aktivitätserhöhung registriert wird. So hat z. B. die Vorbehandlung einiger Tiere mit Phenobarbital oder Methoxyfluran (MOF) in niedrigen Konzentrationen einen Aktivitätsanstieg der chlorespalenden Enzyme zur Folge. Aus diesem Beispiel wird ersichtlich, daß einige Enzyme der Säugetiere flüchtige Anästhetika abbauen können (57). Der Ab- bzw. Umbau der Narkotika kann die Wirkung der zur Prämedikation eingesetzten Pharmaka beeinflussen, verändern und so toxische Stoffwechselprodukte hervorbringen. Doch ist auch das Problem der sog. Enzymhemmung bekannt. Prämediziert man so z. B. MOF vor einer Äthernarkose, ist erkennbar, daß die Wirkung des Äthers nachläßt, der Bewußtlosigkeitszustand langsamer eintritt und die Narkose flacher ist. Hier besteht die Gefahr der Überdosierung und damit der Organschädigung, erklärbar aus den verschiedenen Halbwertszeiten der Medikamente.

Harnenzyme: Im Zusammenhang dieser Arbeit interessieren besonders die im Nephron lokalisierten Enzyme wie Harn-Leucinaminopeptidase (ULAP), Harn-Lactatdehydrogenase (ULDH) und Harn-Malatdehydrogenase (UMDH), da eine erhöhte Fermentaktivität im Urin durch allergotoxische-, pharmakotoxische- und haemodynamische Parenchymschäden hervorgerufen werden kann-(50).

- ULAP: - ist ein proteolytisches Hormon. Es spaltet Peptide, deren freie Aminosäure das Leucin ist. In besonders hoher Aktivität ist es in der Niere vorhanden, sobald eine Parenchymschädigung vorliegt (24, 101).
- ULDH: - ist ein Enzym, das die Reduktion des Pyruvats zum Lactat katalysiert. Es entsteht L-Milchsäure.
- UMDH: - ist ein Enzym, das die Dehydrierung des Malats zu Oxalat-acetat im Zitronensäurezyklus bewirkt.

Mittels der Fermentaktivitätsbestimmung im Urin kann die Nephrotoxicität eines Narkotikums ermittelt werden. Somit ist der exakte Wirkungs- bzw. Abbaumechanismus einiger Enzyme von immer größerem Interesse geworden, vor allen Dingen bei der Entwicklung neuer Anästhetika, da toxische Nebenwirkungen mit dem Metabolismus zusammenhängen können und es eine große Gefahr für den zu narkotisierenden Patienten sind.

Prämedikation

Hierunter versteht man die medikamentöse Vorbereitung des Patienten auf eine bevorstehende Narkose. Das Ziel der Prämedikation ist:

1. Psychische Dämpfung der Patienten
2. Herbeiführung eines gewissen Analgesie-Grades
3. Ausschaltung störender Reflexe während der Narkose
4. Abschwächung unangenehmer Nebenwirkungen der Narkotika
5. Erreichen einer antihistaminischen und antiemetischen Wirkung.

Die Prämedikation kann jederzeit unterbrochen werden durch die Gabe eines entsprechenden Antidots, kann somit aber auch in ihrer Wirkung abgeschwächt werden. Der Patient bleibt ansprechbar, seine Reflexe sind erhalten, ja, sie können sogar gesteigert sein.

Die Prämedikation ist zu einem wichtigen Bestandteil einer Narkose geworden. Die hierzu benutzten Medikamente sollen zeitlich so eingesetzt werden, daß bei Beginn der Vollnarkose ihr Wirkungsmaximum erreicht ist. Die Medikamente werden also 30-45 Minuten vor Narkosebeginn appliziert.

Der Anästhesist setzt zur Erreichung der erwünschten Eigenschaften folgende Medikamente ein:

1. Barbiturate
2. Analgetika - Morphin/Pethidin/Fentanyl
3. Parasympatholytika - Atropin/Scopolamin
4. Phenothiazine, Antihistaminika, Antiemetika - Promethazin/Chlorpromazin/Atosil
5. Tranquilizer - Chlordiazepoxid/Diazepam
6. Neuroleptika - Droperidol/Dehydrobenzperidol.

Es werden in diesem Zusammenhang folgende Medikamente besprochen:

Barbiturate: Lippmann und Mitarbeiter (85) fanden einen geringen doch signifikanten Rückgang der GFR - (leider gaben die Autoren keine genauen Werte an, so daß eine statistische Erfassung nicht möglich wird).

V. Friedberg und H. Rübenach (59) untersuchten die Veränderungen der Nierenfunktion nach Evipan-Prämedikation. Die durchgeführten Clearance-Bestimmungen wurden mit Hilfe der Paraaminohippursäure (PAH) und des Inulins ermittelt. Untersucht wurden weibliche Freiwillige (genaue Anzahl ist nicht erfaßt), die aus gynäkologischer Indikation sich einer Kurz-Narkose unterzogen (weder Alter der Patienten, noch Art des Eingriffs werden erwähnt).

Die Inulin-Clearance sank um 4.5 %,
 die PAH-Clearance fiel um 28.8 %,
 das Urinvolumen nahm um 80.9 % ab.
 Blutdruck und Filtrationsfraktion blieben konstant.

Die festgestellte Oligurie ist durch eine gesteigerte tubuläre Wasserreabsorption zu erklären.

D. Klaus und W. Stripeke (80) zeigten 1955, daß direkt nach Evipan-Injektion eine renale Vasokonstriktion eintritt. GFR und RPF sinken, RPF stärker als GFR - der renale Widerstand ($\frac{\text{mittlere Blutdruck}}{\text{Nierendurchblutung}}$, $\text{mittlere Blutdruck} = \text{diastol. RR} + 1/3 \text{ der Blutdruckamplitude}$) ist erhöht. Der periphere Gefäßwiderstand vermindert sich, womit es zu einer Diurese kommt (leider geben auch diese Autoren keine statistisch verwertbaren Ergebnisse an).

Analgetika: V. Friedberg und H. Rübenach (59) beschrieben die Nierenfunktionsveränderungen nach 15 mg Morphin-Gabe (es fehlt die Angabe, ob i. v. - oder i. m. - Injektion). Inulin-Clearance (C_{In}) und PAH-Clearance (C_{PAH}) wurden an weiblichen Freiwilligen untersucht (Anzahl der Patienten fehlt).

C_{In} sank um 23.2 %,
 C_{PAH} fiel um 29.6 %
 und das Urinvolumen nahm um 50 % ab.
 Blutdruck und Filtrationsfraktion blieben konstant.

Da die Urinvolumenabnahme größer ist als die der GFR, ist eine gesteigerte tubuläre Wasserreabsorption anzunehmen. Die festgestellte Morphin-Oligurie kommt durch eine Verminderung der Nierendurchblutung

zustande. R. Frey et al (57) sprechen diesbezüglich von einem depressorischen Effekt des Morphins auf die Diurese.

Habif und Mitarbeiter (64) untersuchten 1951 die Wirkung des Meperidins auf die Nierenfunktion an acht jungen, gesunden Probanden. Die Autoren injizierten 50-100 mg Meperidin s.c.. Etwa eine Stunde vor Narkosebeginn gab man den Patienten noch zusätzlich 0.5 mg Atropin bzw. Scopalmin. Aus Tabelle Seite 26 können die Werte über Nierenfunktionsbeeinträchtigung entnommen werden.

Parasympatholytika: Lippmann und Mitarbeiter (85) zeigten, daß nach Atropin-Gabe die GFR um 17 % und die RPF um 9 % sank. Kombiniert man jedoch Atropin mit Pentothal oder mit neuromuskulär blockierenden Substanzen, so ist ein weiterer GFR-Abfall von 10 % zu erkennen. RPF nimmt jetzt bis zu 34 % ab. Der Nierengefäßwiderstand (RVR) fiel um 20 %. (Auch hier fehlt Altersangabe, ob Tier oder Mensch, Diagnose und Versuchsbedingung).

Phenothiazine: Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist das Atosil. Nierenfunktionsbeeinträchtigungen sind selbst nach Applikation von Überdosen nicht aufgefallen (11).

Neuroleptika: Die Kombination - Atropin/Neuroleptikum/Analgetikum - ist heute ein weitverbreitetes Anästhesieverfahren. Als Neuroleptikum wird das Dehydrobenzperidol (DHB) und als Analgetikum u.a. das Fentanyl eingesetzt.

Brandt et al (in 68) verglichen die Wirkung von DHB und Fentanyl an zwei Patientengruppen. Eine Gruppe wurde mit Atropin/DHB, die andere mit Atropin/Thalamonal prämediziert (Thalamonal ist: DHB/Fentanyl im Mischungsverhältnis 50:1).

Systolischer und diastolischer Blutdruck sanken bei der mit Thalamonal behandelten Gruppe erheblich schneller als bei der Vergleichsgruppe. (Genaue Werte liegen leider auch hier nicht vor). Bihler und May (17) berichten über eine Erhöhung der Nierendurchblutung nach Injektion von DHB und Fentanyl (auch hier keine exakten Angaben!).

Kaczmarczyk et al (in 68) untersuchten das Nierenverhalten an Ratten unter DHB-Gabe. Sie bestimmen die GFR mittels C_{In} und die Kalium-Natrium-Harnstoffkonzentration im Endharn.

Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen unterteilt, bei der ersten wurde eine "große", bei der zweiten eine "kleine" Laparotomie durchgeführt (im Text sind groß und klein nicht näher beschrieben). Der arterielle Mitteldruck sank um 32 % - blieb nach etwa 20 Sec. auf einem konstanten Niveau und stieg im Verlauf der Narkose wieder an. In Gruppe eins fiel der Blutdruck um 40 %, in Gruppe zwei um 25 %. Verbunden mit dem RR-Abfall war eine Einschränkung des Harnminutenvolumen verbunden. Die GFR erreichte nach 60 Minuten den Ausgangswert wieder (leider sind auch hier keine genauen Werte angegeben worden).

Ähnlich verhielten sich die Natrium-, Kalium- und Harnstoffwerte, die um etwa 30 % abnahmen. Nach einer Stunde konnten auch hier die Normal-Werte registriert werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die zur Prämedikation eingesetzten Pharmaka eine reversible Einwirkung auf die Nierenfunktion zeigen, aber keine nachhaltigen Störungen zu verursachen scheinen. Trotzdem muß dringend eine in Großversuchen angelegte Nachforschung aller Prämedikationsmittel hinsichtlich ihrer Nierentoxizität gefordert werden, denn die in der Literatur angegebenen Werte und Untersuchungen sind als nachlässig zu bezeichnen und aus diesem Grund nur mit äußersten Vorbehalten verwertbar.

Schematische Darstellung von Eigenschaften einiger Prämedikationsmittel (58) .

	Barbiturate	Analgetika	Parasympatolytika		Doperidol
			Atropim/Scopalmin		
Sedierung	sehr gut	mäßig	-	gering	mäßig
Analgesie	-	sehr gut	-	-	-
Vagolyse	-	-	sehr gut	sehr gut	mäßig
Sympathico-lyse	-	-	-	-	mäßig
Antihistamin-wirkung	-	-	gering	gering	gering
Antiemetische Wirkung	schwach	-	gering	gering	sehr gut
Nebenwirkung	zentrale Depression			-	RR-Abfall

	Promethazin	Chlorpromazin	Chlordiatepoxid	Diazepam
Sedierung	mäßig	gut	gut	sehr gut
Analgesie	gering	mäßig	-	gering
Vagolyse	deutlich	deutlich	-	gering
Sympathico- lyse	gering	gering	-	mäßig
Antihistamin- wirkung	sehr gut	gut	-	-
Antiemetische Wirkung	gut	sehr gut	gering	gering
Nebenwirkung	Blutdruckabfall			

Beeinträchtigung der Nierenfunktion nach Meperidin-Prämedikation in %

	Patient							
	1	2	3	4	5	6	7	8
RR dia	- 9.2		-17.7	-14.2	- 1.8	- 9.0	+ 3.8	+10.0
sys	-11.7	-	-10.5	0	- 6.2	0	-13.5	+ 6.0
GFR	+12.2	-21.0	-23.7	-41.6	-17.6	+21.2	-53.4	-45.3
ERPf	-23.7	-32.9	-44.9	-42.9	- 3.9	+ 8.0	-43.6	-47.6
FF	+50.0	+25.0	+41.1	+5.6	-21.2	+20.0	+ 5.2	+10.5
V	-73.0	-73.8	-93.2	-90.4	-66.6	-43.2	-75.0	-70.0
U _{Na}	+ 9.8	+69.9	+32.5	+312	+145	+ 0.6	+101	+101
U _K	+285	+160	+787	+446	+236	+167	+200	+ 97
U _{Cl}	+23.0	-	-	-	-	+60.0	+118	+ 93
U _{Na} V	-69.6	-54.7	-75.2	-61.5	-28.3	-43.1	-49.0	-45.8
U _K V	+ 3.6	-26.9	-48.3	-49.6	+ 6.8	+52.8	-23.8	-43.4
U _{Cl} V	+295	-	-	-	-	-39.4	-44.5	-44.3
U _{Na} V/GFR	-60.0	-42.9	-62.5	-34.5	-14.3	-53.4	-13.7	+11.7
U _K V/GFR	0	0	-38.6	0	0	+25.0	+28.5	0
U _{Cl} V/GFR	-68.3	-	-	-	-	+48.5	0	0
Alter	39	43	46	52	25	24	49	39

Diagnose : 1 - Analfistel
 2 - Beinödem
 3 - peptisches Ulcus
 4 - rheumatoide Arthritis
 5 - Leistenbruch
 6 - Leistenbruch
 7 - rheumatoide Arthritis
 8 - Leistenbruch

Die Narkose

"Die Narkose ist ein durch Zufuhr von Narkotika hergestellter Zustand, der reversibel und dadurch ausgezeichnet ist, daß in ihm chirurgische Eingriffe bei erlöschtem Bewußtsein ohne Schmerzempfindung und Abwehrreaktion durchgeführt werden können" (101).

Den genauen Wirkungsmechanismus der im Einsatz befindlichen Narkotika kennt man trotz umfangreicher tierexperimenteller und klinischer Forschung auch heute noch nicht. Man meint, daß einige durch Zellmembranpermeabilitätsveränderungen und andere durch Hemmung enzymatischer Prozesse wirksam sind. Sicher ist, daß zelluläre Wirkungsmechanismen vorliegen. Bekannt ist auch, daß Hirnzellen empfindlicher auf ein Narkotikum reagieren als sog. Körperzellen.

Heute stellt man an eine gute Narkose drei wichtige Forderungen:

1. Die Narkose muß eine Bewußtlosigkeit des Patienten hervorrufen.
2. Es muß eine völlige Schmerzfreiheit und fehlen der Schmerzreflexe erzielt werden und zuletzt
3. muß eine ausreichende Muskellerschlaffung erkennbar sein.

Diese Bedingungen führten zur heute nur noch angewandten Kombinationsnarkose, da die Gabe eines einzelnen Narkotikums zwar zur ausreichenden Muskellerschlaffung führten, doch in diesem Fall eine Überdosierung in den anderen Punkten vorlag. Bei der Kombinationsnarkose werden alle drei Punkte gezielt erfüllt, so wird durch ein Opiat die notwendige Analgesie herbeigeführt, das Stickoxydul bewirkt die Bewußtlosigkeit und z.B. Tubocurarin führt zur Muskellerschlaffung.

Die Allgemeinanästhesie kann erzielt werden durch:

- I Inhalationsnarkotika wie Diäthyläther, Chloroform, Cyclopropan, Halothan, Methoxyfluran, Enfluran - oder Kombination dieser mit Lachgas.
- II Intravenöse Narkotika wie Propanidid und Ketamine, Barbiturate, Epontol, Ketanest, Pentothal.

III Neuroleptanalgesie

IV Regionalanästhesie Peridural- und Spinalanästhesie.

Die Inhalationsnarkotika unterteilt man in Gas- und Dampfanästhetika. Zu diesen gehören die durch einen niedrigen Siedepunkt ausgezeichneten Flüssigkeiten wie Äther, Chloroform, Halothan u.a.. Grundlegende Unterschiede hinsichtlich ihrer Wirkung nimmt man zwischen beiden Gruppen nicht an. Die Forscher erkannten, daß die thermodynamische Aktivität der einzelnen Narkotika untereinander nahezu identisch sind. Jedoch sind sie verschieden lipoid-, wasser- und blutlöslich, so daß unterschiedliche Konzentrationen in der Atemluft und im Blut benötigt werden, um ZNS-Reaktionen zu erzielen. Sind Narkotika schlecht löslich, so müssen sie mit einem hohen Partialdruck appliziert werden - die Konzentrationsgleichgewichte stellen sich in diesem Fall schnell ein, denn es ist ein hoher Partialdruck-Gradient erkennbar. Das heißt also, daß sich bei Gasnarkotika, die schlechter löslich sind, das Gleichgewicht sehr rasch einstellt. Identisch sind somit auch die Konzentrationen zur Einleitung und Erhaltung der Narkose bei Gasanästhetika. Bei den Dampfnarkotika benötigt der Anästhesist zur Einleitung höhere Konzentrationen als zur Unterhaltung der Narkose. Analog sind die Gasnarkotika sehr schnell am Ende der Narkose aus dem Kreislauf verschwunden, während die Dampfnarkotika noch Stunden später nachweisbar sind und so organschädigend wirken können.

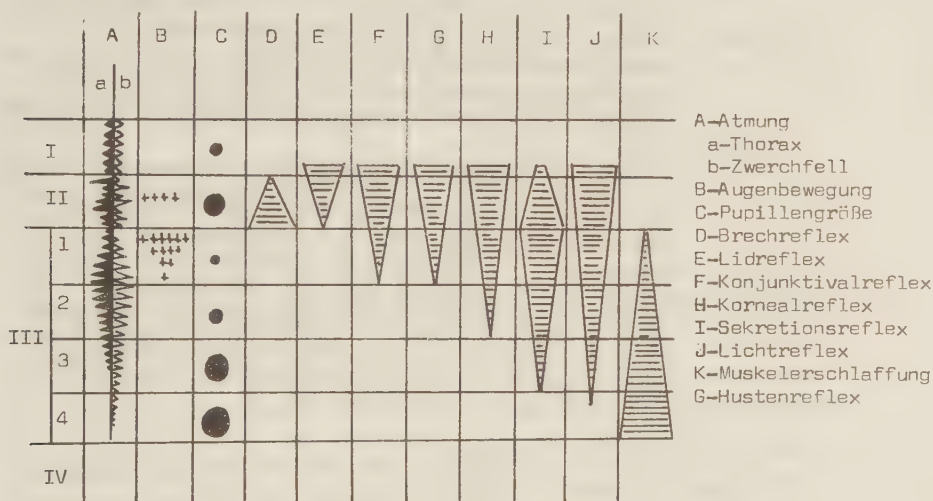
Jedem Narkotikum kann eine Narkosebreite zugeordnet werden, durch die die Mittel teilweise charakterisiert werden. Sie ist definiert als: "Abstand zwischen der letalen Konzentration, die zur Unterhaltung eines Toleranzstadiums notwendig ist".

Eine Narkose wird in mehrere Stadien eingeteilt, die auch rückläufig durchwandert werden.

- I Analgesiestadium
- II Exzitationsstadium
- III Toleranzstadium
- IV Paralytisches Stadium

Die folgende Tabelle gibt die verschiedenen Narkosestadien wieder.

Verschiedene Narkosestadien (nach Nigst (101)).



ad I): Man erkennt eine Hemmung der höheren kortikalen Zentren, wobei die Schmerzempfindung herabgesetzt, das Bewußtsein jedoch teilweise erhalten ist. Es können wenig schmerzhaft e Eingriffe vorgenommen werden. Die Erinnerungsfähigkeit des Patienten ist wenig eingeschränkt.

ad II): In diesem Stadium sind die höheren motorischen Zentren gehemmt, die niederen enthemmt. Eine hypermotorische Aktivität ist zu erkennen. Das Bewußtsein ist ausgeschaltet. Anhand der oben stehenden Tabelle erkennt man die einsetzende unruhige Atmung - Erbrechen ist möglich. Schonend für den Patienten ist es, wenn dieses Stadium so schnell als möglich Überwunden wird. In diesem Sinn ist eine gute Prämedikation notwendig.

ad III): Eine Hemmung der Großhirn- und Rückenmarkszentren liegt vor. Die Medulla oblongata übernimmt die vegetativen Funktionen. Weiterhin erkennt man eine herabgesetzte Muskelaktivität - die Reflexmechanismen sind teilweise erloschen. Dieses Stadium wird nach Guedel noch einmal in vier Unterstadien eingeteilt. Die regelmäßige Atmung nimmt von Stufe zu Stufe ab und wird zunehmend abdominal. Eine thorakale Atemtätigkeit ist nicht erkennbar.

Das Toleranzstadium wird nach Guedel in folgende vier Stufen unterteilt:

1. Stufe - Pupillen werden eng, der Konjunktivalreflex schwindet, die Augäpfel wandern lebhaft hin und her. Stufe reicht aus für Eingriffe am Gehirn und am Knochen.
2. Stufe - Atmung verändert, die Augäpfel stehen still, die Muskulatur ist erschlafft und zuckt nicht mehr beim Durchschneiden. Am Ende dieses Stadiums schwindet der Kornealreflex. Eine ausreichende Narkosetiefe ist für fast alle Eingriffe erreicht.
3. Stufe - Bauch- und Thoraxatmung lassen nach, die Augäpfel stehen häufig nach unten/außen gerichtet. Am Ende dieses Stadiums hört die Thoraxatmung ganz auf, der Gasaustausch verschlechtert sich, Gefäßtonus und Blutdruck sinken. Die Pupillen werden weit und reagieren nicht mehr auf Licht.
4. Stufe - Alarmstufe! Bauchatmung läßt nach und sistiert am Ende dieser Stufe. Blässe, Zyanose, Schweißausbruch, Tachykardie, dreiphasige Atmung. Abnahme der Hauttemperatur. In diesem Stadium muß die Narkose sofort abgesetzt werden - Zufuhr reinen Sauerstoffs!

ad IV): Hier erkennt man eine Lähmung der vegetativen Zentren im Hirnstamm, die Atmung sistiert. Es versagt die Kreislaufregulation. Ohne künstliche Beatmung tritt in wenigen Minuten der Exitus letalis ein.

Das erste klinisch brauchbare i.v.-Narkosemittel (Evipan-Na) wurde 1932 von Weese und Scharpf entwickelt. Bis heute sind weit bessere weiterentwickelt worden, so das Pentothal-Na, das Viadril, das Eponatol, das Ketanest und viele mehr. Die intravenös applizierten Narkotika mußten folgende Grundforderungen erfüllen (57):

1. rascher Wirkungseintritt, 2. kurze Wirkungsdauer, 3. große therapeutische Breite, 4. primäre Gefährdung der Atmung vor Kreislaufversagen und 5. Fehlen von Nebenwirkungen. (Diese Forderung war bei den Inhalationsnarkotika nicht immer gegeben!)

Doch bei der Einführung zeigten sich nicht nur Vorteile - heute weiß man, daß die Anwendung stark beschränkt ist. Folgende Parameter sind zu beachten:

1. Das Fehlen einer organischen Anflutungsschranke
2. Die Elimination ausschließlich durch chemischen Abbau
3. Die Depression des Atemzentrums
4. Die Depression des Herz- Kreislauf-Systems
5. Die individuelle Ansprechbarkeit.

Somit kann die Indikation der i.v.-Narkotika heute klar dargestellt werden:

1. Die intravenöse Kurz-Narkose
2. Die intravenöse Basis-Narkose
3. Die Narkose-Einleitung

Erkannt wurde, daß die Funktion des ZNS durch Störung energetischer Stoffwechselprodukte von i.v.-Narkotika gehemmt wird.

Welche Anästhesieverfahren sind bekannt?

1. Inhalationsanästhesie
2. i.v.-Anästhesie
3. Lokalanästhesie: sie wird meistens als Leitungsanästhesie verwendet.
4. Rückenmarksnähe Anästhesie: entweder subarachnoidal oder epidural.

Geringe Rückwirkung auf Gesamtorganismus und nierengefäßfiltrierend (56)

5. Allgemeinanästhesie: sie ist momentan die gebräuchlichste Methode, und setzt sich zusammen aus Prämedikation, Einleitung mit indizierter Intubation, Erhaltungsstadium, Ausleitung und der postanästhetischen Phase.

D. F. Dedrick et al (37) fanden, daß allgemeine Betäubungsmittel den Transport organischer Säuren in benachbarte Nierenkanälchen beeinflusst. Während bei Halothan kein Effekt festzustellen war, trat diese Erscheinung bei Gabe von Stickoxydul, Methoxyfluran und Thiopental verstärkt auf.

Einschränkung der Nierenfunktion durch Anästhetika (56). Angaben in Prozent gegenüber dem präoperativen Wert .

Anästhetikum	C _{In}	C _{PAH}	FF	Urin- Volumen	Na ⁺ Konz.
Äther u. Prämedikation (Bihler)	-45	-52			
Cyclopropan u. Prämed. (Bunett)	-48	-69	-56		
Cyclopropan 19 % (Deutsch)	-39	-42	+14		
Cyclopropan u. Prämed. (Habif)	-47	-63			
N ₂ O-Relaxations-Anästh. (Deutsch)					
nach Prämedikation	-13	- 8	- 4		
nach Anästhesie	-27	-36	+23		
Halothan u. Prämed. (Bihler)					
0.5-1.0 Vol%	-28	-40		-57	-57
1.2-3.0 Vol%	-44	-52		-62	-62
Halothan-O ₂ -Anästhesie (Bihler)	-22	-19		-19	
Halothan-N ₂ O/O ₂ -Anästh. (Bihler)	-31	- 8		-50	
Halothan 1.5 Vol% (Deutsch)	-18	-38	+39		
Halothan 1.0-3.0 Vol%				-73	-79
Halothan u. Mannit (Hutschenreuter)	+45	+57			
Thiopental u. Prämed. (Bihler)	-33	-39			
Methohexital (Lübke)	-10	-10		-28	
Propenidid (Bihler)	-12	-11		+23	
Neuroleptanalgesie (Bihler)	-23	-34		-59	

Diäthyläther

Schon im 13. Jahrhundert fand Raymondus Lillius das sog. "süße Vitriol" (Äthyläther), das im 16. Jahrhundert erneut von Theophrastus Bombastus von Hohenheim wieder entdeckt wurde. Bis zur ersten Äther-Narkose vergingen noch über 300 Jahre. Erst 1842 wurde diese durchgeführt (81).

Äthanol ist eine Flüssigkeit, deren Siedepunkt bei 35° C liegt. Es hat ein spezifisches Gewicht von 0.700



Diäthyläther

Zur Aufrechterhaltung des Toleranzstadiums benötigt man drei bis vier Vol%. Äther bewirkt eine gute Muskellerschlaffung, wobei das Atemzentrum bis zur Mitte des Toleranzstadiums nicht beeinflusst wird (118).

Im Beginn einer Äther-Narkose erkennt man einen Herzfrequenz-Anstieg. Der Blutdruck ist leicht erhöht - es wird Adrenalin freigesetzt. Bei sehr tiefer Narkose (dieser Begriff ist ungenau, wird aber sehr häufig auch von namhaften Autoren benutzt!) nimmt die Kontraktionskraft des Herzens ab - die Folge ist ein Sinken des Blutdrucks.

Obwohl ein geringer Prozentsatz des Äthers mit dem Harn ausgeschieden wird, können histologisch und klinisch keine Schädigungen bzw. Beeinträchtigungen der Nierenfunktion nachgewiesen werden. Auftretende Funktionsstörungen sind auf Überdosierungen zurückzuführen - in diesem Fall kann das Äther sehr toxisch werden (57).

Bihler et al (15, 19, 100) schreiben, daß man schon 1905 von einer Einschränkung der Nierenfunktion nach Äther-Narkose wußte. So ist zu berichten, daß die GFR direkt nach der Einleitung der Narkose um 45 %, die PAH-Clearance um 52 % fiel. Schon bald nach Narkose-Ende stiegen die Werte wieder auf den Normalstand an. (Die hier angegebenen Werte sind mit Vorsicht zu bewerten, da die schon in der Einleitung erwähnte Ungenauigkeit und die heute geltenden Prämissen nicht eingehalten wurden!)

Bihler (15) erwähnt 1969, daß das Säure-Base-Gleichgewicht während und nach einer Äther-Narkose gleich bleibt - bei nicht allzu tiefer Bewußtlosigkeit (Konzentrationen unter 3.5 Vol%) werden GFR und RPF nicht beeinflußt (Über Operationsbedingungen, Prämedikation etc. äußert sich Bihler nicht!)

Szydlowski und Zargrbelny (134) sprechen von einer Abnahme der RBF bei Äther-Narkose - besonders im tiefen Stadium (ungenau Angabe!) der Anästhesie. Die GFR sank um 61 %, ERPF um 79 %. Man erklärte sich den Abfall durch eine Konstriktion der Nierengefäße (109), die durch Denervation aufgehoben werden kann.

Auch Habib et al (64) untersuchten die Auswirkungen des Äthers auf die Nierenfunktion. Schon kurz nach der Einleitung der Narkose sanken GFR und ERPF - verbunden damit war eine Abnahme der Elektrolyt- und Wasser-Exkretion. Die tubuläre Reabsorption von Wasser, Natrium und Chlorid nahm relativ zur GFR zu. Die Urinkonzentration des Natrium und des Chlorids nahm nicht regelmäßig ab.

Friedberg und Rübenach (59) untersuchten 1967 die Veränderungen der Nierenfunktion nach Prämedikation und Lachgas-Äther-Narkose. (Die allgemeine Nierenfunktion vor der Prämedikation wurde leider nicht untersucht!) Die Autoren interessierten sich für die Veränderung von RR, C_{In} , C_{PAH} , FF und das Urinvolumen. Die Vasokonstriktion bewirkt eine Abnahme der Nierendurchblutung von 53.1 %, GFR sinkt um 52.1 %. FF und das Urinvolumen bleiben konstant.

R. B. Dodd (43) beschäftigte sich zusätzlich mit dem Verhalten der GFR und der RPF. In tiefer Narkose (?) erfolgte eine sofortige Abnahme der GFR, RPF und der Urinmenge (Mengenangaben fehlen), was die von Pringel (100) gefundenen Werte bestätigt. Bei oberflächlicher Narkose (?) konnten keinerlei Veränderungen ermittelt werden. Ein Rückgang (?) der Kalium-Serum-Werte wurde gemessen. Serum-Natrium und -Chlorid blieben unverändert. Der Autor stellte weiterhin eine Abhängigkeit der Diuresehemmung von der Narkosetiefe fest. Als Grund fand er eine Vasokonstriktion der Nierengefäße.

Ebenso wie Dodd konzentrierten Ruth et al (110) ihre Forschung auf die Diuresehemmung - der antidiuretische Effekt ist von der Narkosetiefe abhängig. Hier galten 10 Bastardhunde als Versuchstiere, während Dodd hierüber keine Angaben machte. Vier Stunden vor dem Versuch wurden die Tiere mit 20 ml Wasser/kg/Körpergewicht (KG) hydriert. Alle 15 Minuten ermittelte man das Urinvolumen. Je tiefer die Narkose, desto weniger Exkretion konnte festgestellt werden. Nach dem Absetzen der Anästhesie schieden die Versuchstiere wieder normal aus - der antidiuretische Effekt war aufgehoben.

Histologische Veränderungen konnten von Blackmore et al (19) während einer normal verlaufenden Narkose (?) nicht nachgewiesen werden. Dundee et al (19) fanden jedoch nach Langzeitbelastung unter tiefer (?) Äther-Narkose Ödeme in den Tubulizellen.

E. Rosemann und seine Arbeitsgruppe (109) vermuteten paranchymatöse Schäden, da organische Gewebsbestandteile bei ihren Untersuchungen im Urin nachweisbar waren. Sie untersuchten den Urin von 7 Ratten auf nierenspezifische Antigene. Es handelte sich dabei um gesunde, ca. 200 g schwere weibliche und männliche Albino-Ratten der Hebrew-University Sabra Reihe, die einer leichten (?) Narkose unterzogen wurden. Der Urin wurde jeweils über 16 Std. an den drei darauf folgenden Tagen gesammelt, die Tiere danach getötet und zur histologischen Untersuchung präpariert. Bei nahezu 50 % der Tiere konnten Antigene nachgewiesen werden.

Sauerstoffveränderungen . Szydlowski und Sagrabelny (134) wollten feststellen, inwiefern sich der O_2 -Verbrauch der Niere nach Äther-Narkose (10 Vol%) verändert. Als Versuchstiere dienten 15 gesunde männliche und weibliche Kaninchen. Nach der Warburg-Methode (127) wurde der Sauerstoffverbrauch bestimmt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß sich der O_2 -Verbrauch nicht verändert.

Prozentuale Beeinträchtigung (vom Kontrollwert) der Nierenfunktion bei Äther-Narkose (Habif (64)), während der Narkose/Operation.

		Patienten				
		1	2	3	4	5
RR	Nar	+10 / +14	0 / +2.8	+11.1 / +2.8	+7.7 / -2.5	+12.5 / +7.1
	OP	- 5.5 / -11.5	0 / +2.8	+11.1 / +5.7		0 / 0
GFR	Nar	-22.8	-62.9	-30.6	-58	-29.3
	OP	- 2.6	-28.8	-67.2		- 7.0
ERPF	Nar	-29.3	-74.4	-40.6	-61	-61.1
	OP	-31.3	-17.7	+78.8		-37.7
FF	Nar	+ 5	+40	+18	+ 6	+85
	OP	+40	-15	-14		+52
V	Nar	-32	-78	-50	-67	-74
	OP	-30	+100	-25		-53
U_{Na}	Nar	-25	-64	+34	-2.7	-72
	OP	-61	-36	-62		-69
U_K	Nar	-13	+38	+116	-18	-39
	OP	+17	-32	+ 4		-58
U_{Cl}	Nar	-21	-46	+86	+37	-76
	OP	-51	-31	-51		-33
U_{Na}^V	Nar	-40	-91	-50	-46	-93
	OP	-73	+31	-90		-86
U_K^V	Nar	-41	-63	-16	-66	-89
	OP	-18	+39	-71		-81
U_{Cl}^V	Nar	-47	-86	-28	-44	-93
	OP	-66	+41	-87		-69
U_{Na}^V/GFR	Nar	-33	-67	-33	+100	-90
	OP	-72	+83	-67		-85
U_K^V/GFR	Nar	-28	0	0	-25	-89
	OP	-19	+80	+33		-78
U_{Cl}^V/GFR	Nar	-30	-33	+33	+100	-90
	OP	-65	+100	-33		-60
Alter		63	43	59	61	41
Diagnose		Leisten- hernie	Leisten- hernie	Duodenal- ulcus	Duodenal- ulcus	Duodenal- ulcus

Zusammenfassend sei gesagt, daß bei einer Äther-Narkose die Verhältnisse so liegen, daß die GFR, RBF und RPF mäßig fällt, die FF indessen stark steigt. Das Urinvolumen ist um die Hälfte eingeschränkt, die Natrium-Exkretion nimmt signifikant ab. Doch muß bemerkt werden, daß Äther wegen seiner toxischen Wirkung auf die Leberzellen als Narkotikum erheblich an Bedeutung verloren hat, obwohl es bei nur einseitiger Beurteilung seiner Wirkung auf die Nierenfunktion sehr gut abschließen würde. Das Äther wurde, trotz sich entwickelt habender modernster Narkosetechniken und geringer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, wegen seiner unangenehmen Nebenwirkung in der Aufwachphase mit Krämpfen, Übelkeit, Erbrechen und der damit verbundenen Gefahr für die frisch versorgte Wunde in den letzten Jahren weitgehend verlassen. Heute ist jedoch die Möglichkeit einer sehr schonenden Narkose im Rahmen einer Kombinations-Anästhesie gegeben - verbunden mit optimaler Prämedikation. So angewandt, könnte Äther wieder sehr an Bedeutung gewinnen, denn es kristallisierte sich heraus, daß andere Narkotika noch weit größere Nebenwirkungen haben. So sollte man in Europäischen Großversuchen in Kombination einer guten Prämedikation und der anderen Narkotika die eigentliche Toxizität des Äthers erforschen, schon deshalb auch, weil die Narkosetechniken von Jahr zu Jahr feiner werden und die vorliegenden Untersuchungen vor 10-30 Jahren unternommen wurden - somit für heutige Verhältnisse keinerlei Bedeutung haben dürften. Vergleicht man so auch das Blutdruckverhalten bei Äther und Halothan-Narkose, so registrierte Westermarck (129) einen stärkeren bei der letzteren. In Zahlenwerten drückt sich das folgendermaßen aus: In leichter (?) Narkose bei Halothan -47.9 %, bei Äther -24.5 %, bei tiefer (?) Halothan-Narkose -64 %, beim Äther -59.2 %. Vergleicht man z.B. auch den analen Widerstand bei beiden Narkosemitteln zu analogen Anästhesie-Zeitpunkten (Verschwinden des Kornealreflexes) so betrug der Widerstand beim Äther 83 %, bei Halothan 72 %.

Chloroform

Chloroform wurde 1831 von E. Sonbeiran, J. Liebig und S. Guthry unabhängig voneinander entdeckt und 1847 als Narkotikum zum ersten Mal angewandt.

Chloroform (CHCl_3) ist eine Flüssigkeit, deren Siedepunkt bei ungefähr 61°C liegt. Man benötigt 1.0 Vol% zur Aufrechterhaltung des Toleranzstadiums. Die letale Konzentration liegt bei 1.4 Vol% - die Narkosebreite ist also sehr gering. Da auch häufig bei normal verlaufenden Narkosen an gesunden Patienten Zwischenfälle beobachtet wurden, ist auf die Chloroform-Narkose in den letzten Jahren immer weniger Wert gelegt worden und wird heute eigentlich überhaupt nicht mehr eingesetzt. Chloroform erhöht nämlich die Adrenalinempfindlichkeit des Herzens - durch eine erhöhte endogene Adrenalin ausschüttung kann es zum Kammerflimmern kommen.

Auf Grund dieser sehr ausgeprägten "Toxizität" ist dieses Narkotikum also rasch wieder in Vergessenheit geraten, was eine Begründung für die wenigen veröffentlichten Forschungsarbeiten hinsichtlich der Nierenverträglichkeit ist, denn diese Problematik trat ja erst in den letzten Jahren vermehrt auf. Die Jahre der wenigen Veröffentlichungen liegen schon zu weit zurück, als daß die sowieso schon arg widersprüchlichen Angaben einen großen statistischen Wert hätten - schon neun Jahre ist es her, daß A.A. Spence (120), ein international anerkannter Forscher, in seiner Arbeit die Wirkung des Chloroforms auf die Niere als nicht restlos geklärt ansah. Es ist aus den oben genannten Gründen auch nicht zu erwarten, daß in naher Zukunft sich Forscher die "nutzlose Arbeit" der Erforschung machen, denn es gibt viele weit weniger gefährliche Narkotika auf dem Markt.

Trotzdem möchte ich einige herausgefundene Werte in meiner Arbeit erwähnen.

So wies der schon oben genannte Soence (120) mit seinen Mitarbeitern an 85 mit Chloroform narkotisierten Ratten eine Nierenschädigung nach. Bei 51 Tieren konnte eine deutliche Tubulusnekrose nachgewiesen werden, während man bei 8 Tieren eine Tubulusschwellung beschreiben konnte. Nur 26 Tiere blieben ohne pathologische Nierenbeeinträchtigungen.

Die Autoren unterzogen zum Vergleich der Nierenschädlichkeit 60 gesunde Erwachsene einer Narkose teils mit Chloroform, teils mit Halothan. Zwei Gruppen zu je 30 Personen wurden gebildet. Nach der Prämedikation (womit?) wurde die Narkose mit Thiopental eingeleitet. Die Patienten hatten sich einem unkomplizierten (?) Eingriff zu unterziehen. Nach der Narkose wurde die Nierenfunktion 48 Stunden lang überwacht, wobei der Nierenausscheidungsindex von Lindsay zur Beurteilung herangezogen wurde.

$$\frac{\text{Urin-Harnstoff (mg/100 ml)}}{\text{Blut-Harnstoff (mg/100 ml)}} = \frac{24 \text{ Std. Urin-Volumen (ml)}}{1000}$$

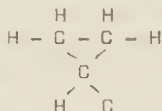
In der Chloroform-Gruppe wiesen 51.7 % einen Index weit (?) unter 200 auf, während in der Halothan-Gruppe es nur 19.3 % waren, deren Index knapp (?) unter 200 lag. (Der normale Index liegt bei 200 - eine akute Tubulusnekrose wird bei 84 beobachtet!). Am zweiten postoperativen Tag konnten zwischen beiden Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede mehr erkannt werden. - Schon dieses Beispiel zeigt die starke "Toxizität" im Vergleich zum Halothan.

Weitere Autoren sind MC. Nider - 1921 - und Sherlock - 1964 - (128), die nach einer Chloroform-Narkose Zellnekrosen mikroskopisch nachweisen konnten. Demgegenüber vertritt Waters (128) in seinem Buch: "Chloroform, a study after 100 years" die Meinung, daß es bei modernen Anästhesietechniken zu keiner gravierenden Verschlechterung der Nierenfunktion kommt. Insbesondere glaubt er, eine Zellnekrose ausschließen zu können - doch gibt auch Waters leider keinerlei Untersuchungsergebnisse an.

Cyclopropan

Von v. Freund wurde das Cyclopropan 1882 synthetisiert und 1929 von Lucas und Henderson auf die anästhetische Wirkung hin untersucht. Nach längerer Erprobung wurde es danach als Narkotikum eingeführt (57).

Cyclopropan ist ein Gas-Narkotikum, das etwa 7-8mal stärker wirksam ist, als zum Beispiel das Lachgas. Zum Stadium der Analgesie führen 3 bis 5 Vol%, zur Bewußtlosigkeit 4 bis 7 Vol%. Das Toleranzstadium ist bei 20 bis 25 Vol% erreicht - die Atemlähmung tritt erst bei einer Konzentration von 40 Vol% ein.



Cyclopropan

Habif und Mitarbeiter (64) untersuchten 1951 die Nierenfunktion unter der Wirkung des Cyclopropan. Junge, gesunde Probanden wurden mit Meperidin prämediziert, mit Cyclopropan narkotisiert und dann einer Operation unterzogen. Kurz nach Narkosebeginn sanken GFR und ERPF sowie die Elektrolyt-Exkretion. FF stieg an, ERPF viel also stärker als die Filtration. Die anschließende Tabelle gibt genaue Werte wieder.

Deutsch et al (39) berichten 1967 über Veränderungen an der Niere nach Cyclopropan-Narkose. Um möglichst unverfälschte Untersuchungsergebnisse zu gewinnen, verzichteten sie bei ihren Untersuchungen auf eine Prämedikation (im Rahmen der sog. "Narkose-Einheit" ein Fehlschluß!). Auf strenge Einhaltung konstanter Versuchsanordnungen wurde besonders geachtet, damit eine optimal anzusehende Versuchsreihe als Ergebnis vorgelegt werden konnte. So achteten die Autoren besonders auf gleiche Körpertemperatur, Ventilation,

Cyclopropan-Konzentration, C_{In} und PAH-Konzentration. Unter diesen Bedingungen fand man einen Abfall der GFR um 40 %, der ERPF um 42 %. Der intrarenale Gefäßwiderstand nahm bis zu 84 % zu. Eine Vasokonstriktion der efferenten und afferenten Arteriolen ist zu vermuten. Die Autoren beschrieben einen erhöhten Plasma-Renin-Spiegel, der ein Zeichen dafür ist, daß das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine Beeinflussung der Nierenpartielfunktion hervorruft. Zu erwähnen ist, daß der antidiuretische Effekt durch Äthanol aufgehoben werden kann.

Frey et al (57) berichten, daß bei einer Cyclopropan-Narkose keinerlei Nierenparenchymschädigungen auftraten (genaue Untersuchungsergebnisse liegen nicht vor).

Leider ist es mir auch bei diesem Narkotikum nicht möglich gewesen, weitere Literaturangaben von aussagendem Wert zu finden, da auch das Cyclopropan ein Anästhetikum ist, deren Benutzung abgesetzt ist. Doch kann die nachstehende Tabelle, deren Ausarbeitung von Habib - einem namhaften Forscher - ausgeübt wurde, ein gutes Bild über die Beeinträchtigung der Nierenfunktion geben.

Prozentuale Beeinträchtigung der Nierenfunktion nach Cyclopropan-Narkose mit Prämedikation und Gabe von Meperidin (Habif(64)).

KW = Kontrollwert, A = Anästhesie, OP = Operation, E = Erholung

Patient	Alter	Diagnose	Blutdruck	GFR	ERPF	FF	V	U _{Na}	U _K	U _{Cl}	U _{Na} /V	U _K /V	U _{Cl} /V	U _{Na} /GFR	U _K /GFR	U _{Cl} /GFR
1	52	Duodenal- ulcus	KW 100/70 A 130/90 OP 120/80	-95 -75	-97 -80	+105 +27	-97 -83	-82 -77	-36 -16	-12 -97	-99 -96	-98 -86	-100 -99	-89 -86	-63 -38	-93 -98
2	52	Duodenal- ulcus	KW 122/70 A 150/100	-53	-70	+52	-67	+18	+24	-16	-63	-63	-75	-33	-13	-50
3	53	Duodenal- ulcus	KW 110/70 A 150/80 OP 160/88 E 80/60	-53 -37 -44	-61 -87 +52	+16 +64 -8	-67 -34 +200	+18 +5 +1	+8 -50 +8	+17 -50 +20	-52 -88 +158	-57 -74 +177	-53 -85 +208	0 -85 +50	-15 -72 +85	0 -67 +133
4	52	Duodenal- ulcus	KW 130/80 A 146/80 OP 160/90 E 105/65	-88 -43 -17	-91 -59 -40	+45 +45 +40	-92 -82 0	-47 -85 -85	+342 -34 +95	+8 -53 -1	-96 -94 -86	-64 -76 +88	-92 -83 -5	-60 -88 -84	+200 -67 +133	-33 -67 0
5	47	chron. Cholecys- titis	KW 108/60 A+OP 140/70 E 114/84	-60 +11	-82 -47	+106 +73	+50 -50	+79 +219	+39 +91	+2 +76	-73 +71	-80 +2	-85 -7	-50 +50	-50 -17	-67 0
6	68	chron. Cholecys- titis	KW 170/76 A 102/80	-36	-54	+40	-81	-73	+111	-37	-95	-58	-88	-94	-40	-79
7	43	Hernie	KW 126/70 A 140/84 OP 140/80 E 110/70	-46 -38 +21	-64 -65 -13	+76 +62 +41	-89 -89 -67	-4 -52 -5	+201 +95 -8	+77 -18 -52	-90 -94 -66	-66 -76 -68	-80 -90 -83	-82 -88 -69	-37 -64 -73	-64 -85 -85
8	39	Leisten- hernie	KW 110/70 A 120/70 OP 122/80 E 90/70	-50 -4 +33	-66 -20 +27	+52 +23 +9	-91 -64 +18	-15 -5 -7	+136 -10 -8	+47 -7 -16	-91 -63 +5	-74 -65 +6	-84 -64 -5	-83 -59 -18	-33 -66 -17	-63 -57 -25
9	29	Leisten- hernie	KW 122/80 A 130/70 OP 120/70 E 70/42	-52 -30 -5	-65 -53 -28	+44 +55 +33	-84 -27 -33	-17 +278 -17	+137 +85 +175	+10 +68	-91 -84 -43	-46 -38 +25	-76 -60 +15	-78 -78 -45	0 0 +25	-43 -43 +28
10	49	Leisten- hernie	KW 110/64 A 130/70 OP 130/80 E 100/60	-20 -28 -12	-46 -53 -20	+45 +55 +10	-67 -67 -33	-77 -18 -18	-10 -43 -42	-41 -55 -15	-94 -92 -61	-71 -70 -49	-84 -81 -48	-90 -90 -35	-56 -56 -33	-82 -75 -13
11	52	Leisten- hernie	KW 116/60 A 110/60 OP 146/70	-51 -62	-64 -57	+36 -12	-65 -71	-66 -75	-21 -14	-54 -62	-88 -93	-72 -76	+83 -89	-75 -84	-39 -35	-65 -70

Der KW wurde durch Meperidin-Prämedikation erhalten.

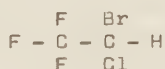
Veränderungen der Nierenfunktion unter Cyclopropan-Narkose in Prozent

Autor	Burnett	Habif	Miles	Deutsch
Prämedi- kation	-	Meperidin Atropin	Atropin Atropin	-
Narkosen- tiefe	-	-	oberflächl. tief	-
renaler Gefäß- widerstand	-	-	-	+ 84
Blutdruck	-	-12/6	-	-
RBF	-54	-69	-28 -66	-42
GFR	-31	-55	-26 -55	-39
ERPF	-	-37	- -	-42
FF	+48	+56	+9 +50	+14
Urin- volumen	-44	-68	- -	-65
Elektrolyte	-	K-Ex= -13 Na-Ex= -14 Urin-Konz. Na +65 K +300 Cl -40	-	Na-Ex= -67

Die Werte von Burnett und Miles sind einer Tabelle aus (39) entnommen.

Halothan

Das Halothan ist ein halogenierter Kohlenwasserstoff, dessen Siedepunkt bei 50°C liegt. Zur Aufrechterhaltung des Toleranzstadiums benötigt man zwischen 0.5 und 1.5 Vol%. Sein Vorzug liegt darin, daß das gewünschte Narkosestadium rasch erreicht wird und bei Entzug des Pharmakons auch schnell wieder rückläufig ist. Zur Narkoseerzeugung genügt ein inspiratorischer Partialdruck von etwa 7 Torr.



Halothan

Da die chemische Formel des Halothans an die des Chloroforms erinnert, befürchtete man zunächst anfangs ähnliche Veränderungen an der Niere wie beim Chloroform beobachtet. Es konnte jedoch festgestellt werden, daß weit eher mit einer Leberschädigung - hier werden 20 % abgebaut - als mit einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung zu rechnen ist (81). So wie Chloroform sensibilisiert auch Halothan das Herz gegen Katecholamine.

Bei den in den letzten Jahren zahlreich veröffentlichten Arbeiten muß man streng zwischen Forschungen an Tieren und solchen an Menschen unterscheiden, denn die Ergebnisse dürfen nicht auf einen Nenner gebracht werden, obwohl die Reaktion einzelner Tierspezies ähnlich sein kann. So möchte ich die Ergebnisse der an Patienten erfolgten Forschungen erst später beschreiben.

Price und Price (in 87) vermuten, daß Halothan eine Ganglienblockade bewirkt. In Hundeexperimenten fanden sie eine negativ inotrope Wirkung. Weiterhin beschreiben sie, daß sich während oberflächlicher Narkose der Urinfluß vermindert, nicht jedoch die Urinproduktion. Bei Hunden, die vor der Narkose eine positive Free-Water-Clearance ($C_{\text{free-water}}$) aufwiesen, konnte eher die Aufrechterhaltung eines höheren Harnflusses nachgewiesen werden, als bei anderen im Experiment stehenden Tieren. (Die Free-Water-Clearance wird bestimmt, um einen Gewinn oder Verlust von Wasser durch Ausscheidung festzustellen).

Blackmore et al (19) benutzten für ihre Experimente 9 Hunde, deren Gewicht zwischen 15-20 kg lagen. Eine Stunde vor Beginn der Versuchsreihe wurden alle Hunde mit 30 ml/kg Wasser hydriert (3.0 ml 6 %ige Glukose). Die Messungen wurden in 4 Perioden durchgeführt, nämlich der Kontrollperiode, während der Inhalation von 2.0 Vol%, von 1.5 Vol% Halothan und der Erwachungsperiode. Die Dauer der Inhalationsperioden betrug jeweils 1 Stunde. Gemessen wurde während der letzten 30 Minuten eines jeden Zeite Abschnittes, weil anzunehmen war, daß zu diesem Zeitpunkt ein steady state erreicht war. Unter Verzicht einer Prämedikation (leider!) untersuchten die Autoren die GFR, RPF, den Harnfluß, C_{osm} , $C_{\text{free water}}$, die Natrium-, Kalium- und Chlorid-Exkretion. GFR nahm um 19.5 %, der Urinfluß um 92 % und $C_{\text{free water}}$ um 12 % ab. Genaue Werte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Prozentuale Veränderungen vom Kontrollwert während Halothan-Narkose bei 9 Hunden (Blackmore et al)

	KW	2 Vol%	1.5 Vol%	Erwachen
GFR	100% = 71 ml/min	-19.5	-7	0
RPF	= 214 ml/min	-14.5	-2.4	+2.2
Urinfluß	= 4.0 ml/min	-92	-80	-20
C_{osm}	= 1.4 ml/min	-36	+21	+7
$C_{\text{free water}}$	= 2.6 ml/min	-12	-35	-35
Na-Exkretion	= 27 $\mu\text{val/min}$	-82	+61	+214
K-Exkretion	= 20 $\mu\text{val/min}$	+55	+100	+65
Cl-Exkretion	= 36 $\mu\text{val/min}$	-47	+61	+150

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Werte bei der 2 Vol% Narkose Übermäßig abfallen, - bei Zurücknahme der inspiratorischen Konzentration auf 1.5 Vol% konnte eine sofortige Tendenz an den Ausgangswert registriert werden. Ein Grund für den rapiden Abfall ist wohl der ausgeprägte Blutdruckabfall (s.o.). Die einzige Ausnahme bildet der Harnfluß, der selbst beim Wechsel auf die niedrigere Konzentration keine Veränderungen zeigte. Auch bei wiederholten Experimenten ging der Harnfluß nicht schneller zurück, wohl deshalb nicht, weil bei tieferen Narkosen das antidiuretische Hormon in verströmten Mengen freigesetzt wird.

Bei einer Narkose mit 3 Vol% sank der systolische Blutdruck rapide um 34 %. Kurz nach dem Wechsel auf 2 Vol% stieg der RR leicht an, ebenso nach der folgenden Gabe von 1.5 Vol%, um nach Absetzen der Narkose für kurze Zeit über den Kontrollwert hinaus zu schießen.

Die Pulsfrequenz sank analog der Narkosetiefe zunächst auf 25 Schläge pro Minute ab. Hier ergab sich jedoch beim Übergang in die oberflächlicheren Narkosestufen kein wesentlicher Anstieg. Erst am Ende der Narkose war ein rapider Aufwärtstrend auf 70 Schläge/Minute zu verzeichnen.

Blackmore et al weisen aber auch darauf hin, daß die Nierenfunktion nicht nur direkt mit dem Blutdruck in Verbindung steht, sondern auch mit dem Renin-Angiotensin-System (RAS). Ein erniedrigter Blutdruck führt zur Minderdurchblutung der Niere. Die Gegenregulation löst eine vermehrte Reninbildung in den juxtaglomerulären Zellen aus, die ihrerseits wieder zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt.

Nicht nur Blackmore und seine Mitarbeiter berichten über den deutlichen Abfall des Blutdrucks, sondern auch Jonston (1956), Raventós (1956) und Deutsch (1962) aber auch Westermarck et al (129).

Weiterhin untersuchten Westermarck und seine Mitarbeiter die Blutzirkulation an Katzen. Zehn heparinisierte Tiere, mit einem Gewicht zwischen 1.9 und 4.5 kg dienten als Versuchstiere. Man war dabei darauf bedacht, die Vasomotorenfunktion nicht zu beeinträchtigen. Aus diesem Grund hielten die Autoren die Basalanästhesie so oberflächlich als möglich. Am Verschwinden des Kornealreflexes wurde die Tiefe der Narkose abgeschätzt.

Die zehn Tiere sind fünfundzwanzigmal mit verschiedenen Halothan-Konzentrationen (1.5; 2.0; 2.5; 3.0 Vol%) narkotisiert worden, wobei MAD, der zentrale Venendruck (ZVD), die Pulsfrequenz, der venöse Blutstrom der Niere und der periphere Gefäßwiderstand bestimmt wurden. Anschließend wog man die Katzen und inspizierte sie zwecks auffälliger Erscheinungen.

Der venöse Blutstrom der Niere konnte mittels einer Tropfenregistriermethode gemessen werden. Man wollte so feststellen, ob eine Reaktion im Gefäßbett zur arteriellen Hypotension beiträgt.

Der MAD fiel in allen Experimenten. Im Mittel sank der Blutdruck nach dem Erlöschen des Muskel-Sehnen-Reflexes um 48 % - verschwand der Kornealreflex, sank der RR sogar um insgesamt 69 %, der RBF nahm zwischen 36 und 91 % ab.

Nach dem Erlöschen der Reflextätigkeit verminderte sich der periphere Widerstand um 62 % - hier konnte nach dem Verschwinden des Kornealreflexes keinerlei weitere Beeinträchtigung ermittelt werden. Nach dem Erwachen aus der Narkose war jetzt ein momentaner Anstieg um 2 % zu erkennen.

Der ZVD sank bei der Hälfte der Versuchstiere um 0.5 bis 1.5 cm Wassersäule - bei der anderen Hälfte der Tiere mußte erst eine tiefere Narkose eingeleitet werden, um einen ähnlichen Abfall registrieren zu können.

Die Pulsfrequenz nahm am stärksten von allen Werten ab - sie fiel am tiefsten Punkt der Narkose um 84 %.

Raventôs (102) untersuchte 1956 das Nierenparenchym von zwanzig unbehandelten und sechs mit Äther behandelten Ratten durch Gewebsschnitte, zum anderen von 30 mit Halothan narkotisierten Ratten, von denen die Tiere der letzteren Gruppe jeweils 45 Minuten an fünf aufeinander folgenden Tagen anästhesiert wurden. So wurden zwei Ratten für jeweils sechs Stunden mit Halothan und ein Tier für 1.5 Stunden betäubt, wobei hier eine Halothan-Konzentration gewählt wurde, die das Atemzentrum ausschaltete. Die gleichen Versuche wurden dann aber auch an Affen durchgeführt, so an einem nicht vorbehandelten, an einem für 2 Stunden mit Chloroform narkotisierten und an vier Affen, die sechs Stunden lang einer Halothan-Narkose unterzogen waren, sowie an einem Affen, der sechsmal dreistündlich an aufeinanderfolgenden Tagen mit Halothan narkotisiert wurde.

Die schwerwiegendsten histopathologischen Veränderungen wurden an den Nieren derjenigen Tiere gefunden, die dem Halothan ausgesetzt waren. Raventós stellt eine Dilatation der proximalen Tubuli fest, die mit einer cytologischen Veränderung der Tubuluszellen kombiniert war. Diese Veränderungen traten bei Tieren, die längeren und gehäuften Halothan-Narkosen unterzogen waren, vermehrt auf. Gewisse Zellveränderungen waren jedoch bereits auch schon nach einmaliger Narkose zu erkennen. Zellnekrosen wurden nicht gefunden.

Histo-chemische Studien zeigten, daß weder die alkalische Phosphatase noch die spezifische Esterase im distalen Tubulus verantwortlich gemacht werden konnte. Raventós glaubte, daß die Veränderungen reversibel seien, weil sie zu keiner nachweisbaren Zellnekrosen führten.

Stephen et al (122) ermittelten 1958 die Nierenfunktion unter Halothan-Narkose an Affen - ihre Ergebnisse entsprachen denen Raventós.

S. Lymberopoulos und E. Salehi (in 50) berichten, daß bei wiederholt hochdosierten Narkosen beim Kaninchen keine wesentlichen Beeinträchtigungen hinsichtlich des Blutdrucks erkennbar waren - der mittlere RR lag zwischen 65 und 95 mm HG. Anders waren die Verhältnisse beim Fermentanstieg - hier ergaben sich äußerst steile, also pathologische Kurven. Eine schwere Tubulusschädigung war die Ursache. Proportional zur verabreichten Halothan-Konzentration sinkt die PAH-Clearance und die Inulin-Clearance. Weiterhin ist die Kalium-Ausscheidung erhöht, die renale Natrium- und Chlorid-Exkretion vermindert. Die in dieser Versuchsreihe durchgeführten histologischen Untersuchungen ließen erkennen, daß schon nach der dritten Anästhesie degenerative Zellveränderungen vorliegen können. Dabei waren Plasmavakuolen und vereinzelt Kernpyknose festzustellen. Teilweise wurde auch der Bürstensaum abgestoßen. Das Epithel wird recht selten angegriffen. An den Glomeruli selbst fand man keine Veränderungen. Alle Tubulusschäden sind reversibel.

Die Autoren fanden weiterhin eine allgemeine Beeinflussung der ERPF und der GFR, wobei diese weniger beeinträchtigt wird. Es wird nicht von einer direkten Nephrotoxizität gesprochen - sie erwägen eine hämodynamisch-oligämische Tubulusschädigung.

Interessant ist die Frage, ob durch ein Pharmakon, von dem bekannt ist, daß es eine positive Wirkung auf die Nierendurchblutung zeigt, der nachteilige Einfluß des Halothans vermindert oder aufgehoben wird. Zur Untersuchung dieser Frage stellten K. Hutschreuter et al (73) Versuche an zehn Hunden in Halothan-Lachgas-Sauerstoff-Endotracheal-Narkose ohne Prämedikation an.

Sie führten vier Clearance-Bestimmungen in jeweils zwanzig-minütigen Abständen durch. Nach Bestimmung der Kontrollwerte (PAH- und Inulin-Clearance, endogene Kreatinin-Clearance, Urinausscheidung, Serum-Kreatinin-Werte, Serum-Konzentrationen von Natrium und Kalium sowie deren Urinexkretion) wurden in den nächsten 5-10 Minuten 10 ml/kg KG 10 %iges Mannitol infundiert.

In der nachstehenden Tabelle sind genaue Ergebnisse zu finden.

Darstellung der Nierenfunktion nach Mannitol-Gabe - in Prozent

	KW	1. Periode	2. Periode	3. Periode
ERPF	205	+71	+37	+28
GFR	48	+50	+50	+71
C _K	58	+15.5	+26	+15.5
S _K	0.99	-2	0	-2
Na _{SK}	152	0	-4.6	-0.6
K _{SK}	4.54	-0.1	-1.2	-1.6
Na-Ex	0.125	+265	+110	+58
K-Ex	0.081	+130	+160	+42

Anschließend sollen die an Patienten gefundenen Werte angegeben werden.

Mazze et al (91) fanden 1963 eine Herabsetzung der C_{PAH} um 40 % und der C_{In} um 28 %, wobei Halothan-Konzentrationen von 0.5 - 1.2 Vol% zur Narkose benutzt wurden.

Bei gleicher Versuchsanordnung erhielten Barry und Mitarbeiter (91) Abnahmen von 39 und 52 % - die Autoren untersuchten 6 männliche gesunde Patienten nach 10-stündiger Nahrungskarenz. Die Prämedikation bestand aus Morphin (10 mg) und Scopalmin (0.4 mg) i.m.. Eine Clearance-Bestimmung wurde sowohl bei oberflächlicher (0.5-1.0 Vol%) als auch bei tiefer Anästhesie (1.2-3.0 Vol%) durchgeführt.

Im Mittel sank der Harnfluß bei oberflächlicher/tiefer Narkose um 58/65, die C_{In} um 39/42, die C_{PAH} um 40/53 und die Na-Ex um 57/64 Prozent. Allein FF und die Kalium-Ex stiegen an, nämlich um 30/26 und 16/7 Prozent.

Die nachstehenden Tabellen geben einzelne Werte wieder.

Prozentuale Beeinträchtigung der Nierenfunktion während Halothan-Narkose (Mazze).

	Alter	mittlerer RR mm Hg	Harn- fluß	C_{In}	C_{PAH}	FF	Na-Ex	K-Ex
KW	32	90						
oA		97	-74	-28	-49	+40	+23	-26
tA		81	-74	-41	-45	+10	+34	-18
KW	25	88						
oA		90	-25	-23	-18	- 5	-29	+139
tA		81	-50	-20	-47	+52	-69	+104
KW	26	85						
oA		82	-83	-18	-60	+105	-82	+65
tA		80	-77	-25	-50	+50	-68	+80
KW	25	80						
oA		89	-63	-39	-45	+12	-72	-35
tA		76	-57	-43	-43	0	-74	- 7
KW	25	74						
oA		74	-22	-27	-33	+ 8	-54	+47
tA		70	-67	-77	-80	+13	-81	-81
KW	21	76						
oA		76	-33	-24	-45	+37	-54	- 5
tA		70	-33	-33	-50	+34	-55	+42
Mittlere Beeinträchtigung								
KW		82						
oA		85	-58	-39	-40	+30	-57	+16
tA		76	-65	-42	-53	+26	-64	+ 7

Prozentuale Beeinträchtigung der Nierenfunktion nach oberflächlicher und tiefer Halothan-Narkose (Mazze).

	0.5 - 1.0 Vol%	1.0 - 3.0 Vol%
Harnfluß	-57	-64
C _{In}	-28	-44
C _{PAH}	-40	-52
FF	+30	+26
Na-Ex	-57	-64
K-Ex	+17	+ 8

M. Lippmann (85) berichtet 1970 über eine Reduktion der GFR von 19 % und des RPF von 38 % bei einer Halothan-Narkose von 1.5 Vol%.

S. Lundberg (87) operierte 32 Patienten im Alter zwischen 16 und 56 Jahren, nach Prämedikation mit 5-10 mg Morphin und 0.2-0.4 mg Scopolamin i.m. und einer Narkose-Konzentration von 0.3-1.0 Vol% eines Halothan-Sauerstoff-Gemisches. Gemessen wurde vor der Narkose, während der reinen Anästhesie, am Anfang der OP und am Ende dieser, dann bei reiner Anästhesie wieder und während des Erwachens.

Prozentuale Angaben über die Nierenfunktion bei Halothan-Narkose (Durchschnittswerte - nach Lundberg (87)).

	C ₁	An ₁	OP ₁	OP ₁ -OP ₂	OP ₂	An ₂	C ₂₄
C _{In}	100	-21	-44	steigend	-39	-32	-30
C _{PAH}	100	-21	-36	steigend dann fallend	-35	-32	-32
RPF	100	-16	-30	steigend	-20	-37	
RBF	100	-16	-34	steigend	-36	-44	
FF	100	+ 5	- 9		-17	+ 9	
Harnfluß	100	-71	-85		+ 5	-29	-76
Blutdruck	100	- 6	- 7		- 7	- 1	+ 4
Na-Konz.i.Plasma	100	100	100	fallend	- 7	- 4	- 5
Na-Exkretion	100	-59	-82		-20	-32	-82
K.Konz.i.Plasma	100	+ 3	- 3		-11	-14	+17
K-Exkretion	100	- 5	-22		+24	- 6	+ 4
C _{free water}	100	-154	-154		-200	-200	-182

C₁ = präoperativ = 100 %

An₁ = Anästhesie vor d. OP

OP₁ = Anfang d. OP OP₁-OP₂ = während der OP OP₂ = Schluß der OP

An₂ = Anästhesie nach der OP

C₂₄ = 24 Stunden danach

Bei einem Überschreiten der Halothan-Konzentration von 1.2 Vol% fanden 1962 Sadove und Wallace (111) eine Abnahme der GFR um 40 % und des ERBF von nahezu 50 %. Hydrierte man vorher eine Salzlösung, so änderte sich GFR/ERBF nicht.

Zu anderen Ergebnissen kamen Deutsch und seine Arbeitsgruppe (39,40). Bei diesen Untersuchungen an 13 gesunden männlichen Freiwilligen im Alter zwischen 22 - 29 Jahren fiel die GFR um 20 % und die ERBF um 38 % (leider geben die Autoren keinerlei Konzentrationsangaben an!). Die Patienten erhielten keinerlei Prämedikation, atmeten alle eine konstante Halothan-Konzentration ein und wurden nicht operiert - eine Verschlechterung der Nierenfunktion konnte somit nicht auf die Prämedikation und/oder Operationstrauma zurückgeführt werden. Weiterhin verbesserte man die Untersuchungen durch Gabe von Äthanol i.v., um das Urinvolumen zu vergrößern.

Somit konnten Clearance-Bestimmungen angewandt werden, ohne Gefahr zu laufen, daß Inulin oder PAH in der Niere abgelagert werden.

Wesentliche Feststellungen waren dabei:

1. - es veränderten sich nicht die Osmolalität des Urins und des Serums jedoch die PAH-Konzentration im renalen und venösen Blut.
2. - durch vorübergehende Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens wurde das Renin-Angiotensin-System aktiviert. - Halothan kann somit auch zurecht als Vasodilatator bezeichnet werden.

C_{In} nahm vor und nach Erreichen des steady states um 51/25 % ab, C_{PAH} um 64/43 und die PAH-Konzentration im venösen, renalen Blut (V) um 96/86 %.

In der nachfolgenden Tabelle sind exakte Werte zu erkennen - wobei A = Ergebnisse gemessen direkt nach Einleiten der Narkose, also zu einem Zeitpunkt, als noch kein steady state eingetreten war bedeutet,

B = Ergebnisse gemessen nach 165 - 236 Minuten und

V = PAH-Konzentration im renal-venösen Blut.

Effekt des Halothans auf die Nierenfunktion in % des Kontrollwertes -
Ergebnisse bei 13 jungen Männern (Deutsch et al).

	A	B
C_{In}	-51	-25
C_{PAH}	-64	-43
FF	+30	+39
RVR	+181	+78
V	-96	-86
U_{osm}	+693	+397
P_{osm}	- 1	- 1
C_{osm}	-69	-37
C_{H_2O}	-100	-100
U_{Na}^V	-84	-67
MAP	-11	-13
Puls- frequenz	+ 7	+ 1

B. Everett et al (49) untersuchten die Nierenfunktion an 9 gesunden freiwilligen Männern im Alter zwischen 20 und 40 Jahren bei Methohexital- N_2O-O_2 -Halothan-Narkose. Eine Prämedikation fand nicht statt. Die Patienten erhielten Methohexital (1 mg/kg/KG) und danach Halothan in Konzentrationen zwischen 0.5 und 4 Vol %. Ein sofortiger Abfall der GFR von 8.4 % war zu registrieren. Am Ende der Narkose war der Wert um 30 % vermindert. Zwanzig Minuten nachdem die Patienten das Bewußtsein zurückerlangten, lag der Wert immer noch bei -15.4 %. Genauere Werte zeigt die umseitig folgende Tabelle.

Mittlere prozentuale Abweichung bei Methohexital- N_2O-O_2 -Halothan-Narkose (Everett et al (49)).

	GFR	ERPF	ERBF	AVR
KW	114.3	555.9	979.8	0.119
post Atropin	0	0	0	0
post prop.	-8.4	-7.4	-6.8	-13.1
Ende d. Anästhesie	-30.4	-28.6	-28.8	+35.5
<u>Erholung</u>				
10 Minuten	-30.4	-27.9	-27.7	0
20 "-	-15.4	+ 2.5	- 1.1	0
30 "-	-11.2	+22.1	+ 6.5	0
40 "-	- 3.5	+21.6	+18.8	+ 1.9

J. R. Miller und Mitarbeiter (105) narkotisierten eine mir nicht bekannte Anzahl Patienten im Alter von 18-28 Jahren mit 2 Vol% Halothan. Alle Patienten wurden dem gleichen Operationseingriff unterzogen und das Narkoseverfahren soweit als möglich gleichen Bedingungen angepaßt. Auch kam eine Prämedikation und muskelrelaxierende Mittel nicht in Anwendung. Alle 15 Minuten innerhalb 3 Perioden (vor der Behandlung, während und danach) sammelte man den Urin und untersuchte ihn. Die präoperative Phase dauerte eine Stunde, die postoperative 30 Minuten.

Unter diesen Bedingungen konnten die Autoren einen signifikanten Abfall des MAD (mittlerer arterieller Druck), der systolischen und diastolischen Drucke feststellen. Außerdem nahmen GFR und der Urinfluß ab. Beim Wiedererlangen des Bewußtseins kehrten alle Werte in die Ursprungshöhe zurück, teilweise überschritten sie diese Werte sogar. Die Ergebnisse bestätigen, daß die Abnahmen der GFR und des RPF hauptsächlich vom Blutdruck abhängig sind. Die Autoren weisen zusätzlich darauf hin, daß der Harnfluß nicht nur in Beziehung zum RR, sondern auch zum RAS steht.

Aus der nachfolgenden Tabelle sind genaue Werte zu entnehmen.

Prozentualer Abfall einiger Werte bei Halothan-Narkose (Miller).

	während d. Narkose	1. d. Erholungsphase
Blutdruck	-21/-13	-1/-13
Pulsfrequenz	- 4	+4
GFR	-22	+1
RPF	-19	-5
Urinfluß	-19	-15

In einer anderen Studie narkotisierten J. R. Miller und seine Arbeitsgruppe (92) zwei Gruppen von jeweils acht Patienten, die eine mit einer Halothan-Sauerstoff-Narkose, die andere mit einem Halothan-Lachgas-Sauerstoff-Gemisch. Das Alter der nicht prämedizierten Patienten lag zwischen 18 und 34 Jahren. Der Halothan-Sauerstoff-Gruppe verabreichte man 4 l Sauerstoff, während die andere Gruppe 1 l O₂ vermischt mit 3 l Lachgas erhielt. Bei beiden Gruppen lag die Halothan-Konzentration in Höhe von 2 Vol%. Harnproben wurden vor und während der Narkose, außerdem während der Erholungsphase entnommen.

Prozentuale Abweichung vom Kontrollwert bei Kombinations-Narkose mit Halothan (Miller).

	A	B	C	D
GFR	-22	+ 1	-31	-28
ImPAH	-19	- 5	- 8	-10
Harnfluß	-19	-15	-43	-28
Blutdruck	-21/-13	- 1/-13	-11/- 4	-12/+ 5
Pulsfrequenz	- 4	+ 4	- 3	- 5

A = Mittelwerte während der Halothan-Narkose

B = "- der Erwachungsphase nach Halothan-Narkose

C = "- bei der Narkose mit Halothan-Lachgas-Sauerstoff

D = "- der Erwachungsphase nach Halothan-Lachgas-O₂

K. Bihler et al (16) untersuchten den Einfluß des Halothans auf die Nierenfunktion bei urologischen Eingriffen an Kindern im Alter zwischen 1 und 11 Jahren (9 Mädchen/6 Jungen). Die Kontrollwerte (a) der untersuchten Meßgrößen wurden am präoperativen Tag bestimmt. Weiterhin ermittelten die Autoren die Serum-Natrium-(b), -Chlorid-(c), -Kalium-(d), -Calcium-(e) und -Phosphor-(f)Konzentration. Ebenso konnte die Veränderung der Serum-Kreatinin-Konzentration (g), die Serum-Harnstoff-Konzentration (h), die renale Natrium-(i), -Chlorid-(j), -Kalium-(k), -Calcium-(l) und -Phosphor-(m)Exkretion, die Urinausscheidung (n) und die endogene C_{Kreat} (o) bestimmt werden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion in % (Bihler et al).

	prae OP	A/OP	Nach 6 Stunden	1.post.OP	2.post.OP
b	loo	- 0.7	unverändert	unverändert	+ 0.7
c	loo	- 2.9	-	KW	- 3
d	loo	- 4.7	KW	+ 2.3	-
e	loo	keine Veränderungen zu verzeichnen			
f	loo	+ 4	unverändert	unverändert	- 12
g	loo	+ 19	rückläufige Tendenz		+ 8
h	loo	keine Veränderungen zu verzeichnen			
i	loo	- 79	- 42	- 69	- 49
j	loo	- 74	dann ähnliches Verhalten wie (i)		
k	loo	- 33	- 19.5	-	- 53
l	loo	- 82	- 39	- 24	- 4
m	loo	- 18	KW	+ 21	KW
n	loo	- 60	- 64	-	+ 50
o	loo	- 37	ansteigende Tendenz		KW

Wiederholt wurden diese Bestimmungen im eingetretenen Narkosestadium, während der folgenden Operation, am Nachmittag des OP-Tages und an den beiden darauf folgenden Tagen.

Die Narkosedauer lag zwischen 70 und 290 Minuten. Die Autoren prämedizierten mit Thalamonal (0.03 ml/kg/KG) sowie Atropin (0.1 mg/1 kg/KG). Die Narkose wurde eingeleitet durch Inhalation eines Sauerstoff-Lachgas-Halothan (3 Vol%)-Gemisches, worauf dann eine Reduktion auf 1.0 bis 1.2 Vol% während der Narkose folgte.

M. H. Nadjmabadi und K. Huse (93) maßen mit Hilfe der PAH-Konzentration im Blut die Nierendurchblutung. Damit griffen sie das von Dost entwickelte System wieder auf.

Zehn gesunde Patienten erhielten nach einer Lävuloseinfusion (500 - 1000 ml %) eine PAH-Injektion. Da eine Prämedikation mit der Narkose nach Meinung der Autoren eine Einheit bildet, wollten sie nicht darauf verzichten - so wurde mit Phenobarbital (1 mg/kg/KG) und Atropin (0.01 mg/kg/KG) prämediziert. Zur Einleitung der Narkose wurde Epontol (0.300 g) benutzt, da von ihm bekannt ist, daß es nur einen sehr kurzdauernden Effekt auf die Nierendurchblutung hat (15, 89). Etwa 90 Minuten nach dem Beginn der Narkose injizierte man 10 ml PAH innerhalb von 5 Minuten. Nach 30 Minuten begann die OP. Kurz vorher und alle weiteren 5 Minuten entnahm man Blutproben zur Bestimmung der PAH-Konzentration. Die mittlere PAH-HWZ stieg dabei von 15.86 auf durchschnittlich 20.03 Minuten. Die Nierendurchblutung sank somit um 26 %. Die Urinausscheidung fiel von ca. 3.1 ml/min auf 2.1 ml/min. Zu einer bleibenden Nierenschädigung bei sachgemäßer Prämedikation und Narkosedurchführung kommt es nach Meinung der Autoren nicht. Nadjmabadi und Huse halten ihre Methode einer Überprüfung der Nierenfunktion im Gegensatz zu anderen Forschern (4,91) von größerem Aussagewert (wie schon in der Einleitung beschrieben).

Mazze et al (91) hatten bei ihren Untersuchungen unter Halothan-Narkose einen Abfall der Nierendurchblutung von 52 % gefunden, also einen doppelt so hohen Wert wie Nadjmabadi/Huse. Deutsch et al (40) glauben den Untersuchungszeitpunkt mit 2 Stunden nach Narkose-Beginn besser anzusetzen, weil sich die Niere bis dahin an die eingetretene Situation angepaßt hat. Die von Mazze u. a. ermittelten Clearance-Werte kamen bei eingeschränkter Urinproduktion zustande (51) und sind damit nur bedingt verwertbar. Bei der PAH-Bestimmung fehlt diese Einschränkung, weshalb man die Werte von Nadjmabadi/Huse den Vorzug geben kann.

S. Lymberopoulos und E. Salehi (in 50) ermittelten anhand von Fermentaktivitätsbestimmungen im Urin die Nephrotoxizität des Halothan, da eine Aktivitätserhöhung nach Halothan-Narkose festgestellt wurde,

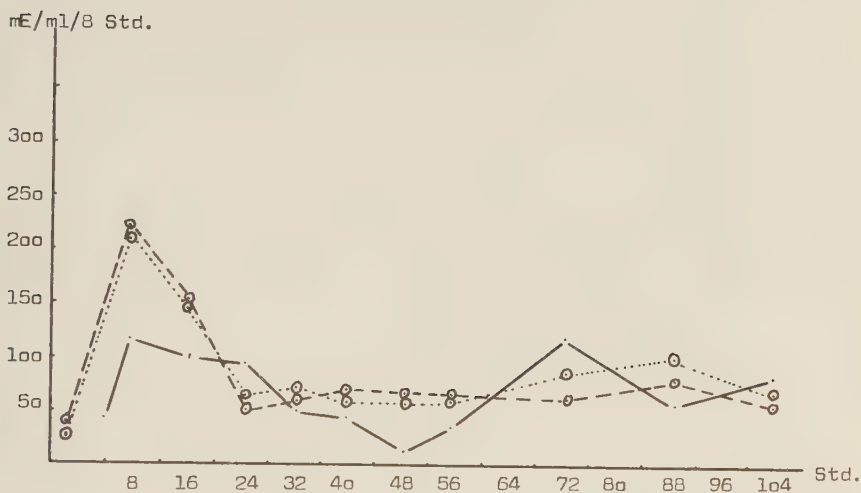
die von der Dauer und der Tiefe der Anästhesie abhängig war. Aufgrund ihrer Lokalisation im Nephron wurden ULAP, ULDH und UMDH vor und nach der Narkose an 34 Patienten, die sich kleinen Operationen unterzogen, gemessen. Eine gesteigerte Fermentausscheidung konnte ausgeschlossen werden, da hier weder eine Antibiotika-Medikation, noch Bluttransfusionen erforderlich waren und die Bildung von Haematomen ausgeschlossen werden konnte.

Ohne Prämedikation leiteten die Autoren die Narkose mit 3-4 Vol% Halothan ein und führten sie weiter mit 1.5 Vol%. Während der Behandlung registrierte man keinen Blutdruckabfall.

In den ersten postoperativen Stunden zeigte sich ein geringer Anstieg der Fermente. Am 5. postoperativen Tag lag die Fermentaktivität wieder innerhalb des Normalbereichs - der Grund dieses Verhaltens ist in einer reversiblen Tubulusschädigung zu suchen. Bei Patienten mit vorgeschädigten Nieren wies man eine viel stärkere Aktivität nach. Jedoch konnte eine Normalisierung auch hier nach 24-36 Stunden erkannt werden.

Bei Patienten mit einer beidseitig chronisch-rezidivierenden Polynephritis stieg die Fermentaktivität innerhalb der ersten 8 postoperativen Stunden an, so z.B. die ULAP um 300 %. Eine histologisch untersuchte Kaninchenniere bestätigte diesen Befund - faßbare Zellveränderungen konnten nicht ermittelt werden.

Die Aktivität der ULAP (—), der ULDH (....) und der UMDH (—) im 8 Stunden-Urin vor und nach einer 90 minütigen Halothan-Narkose (1.5 Vol%)



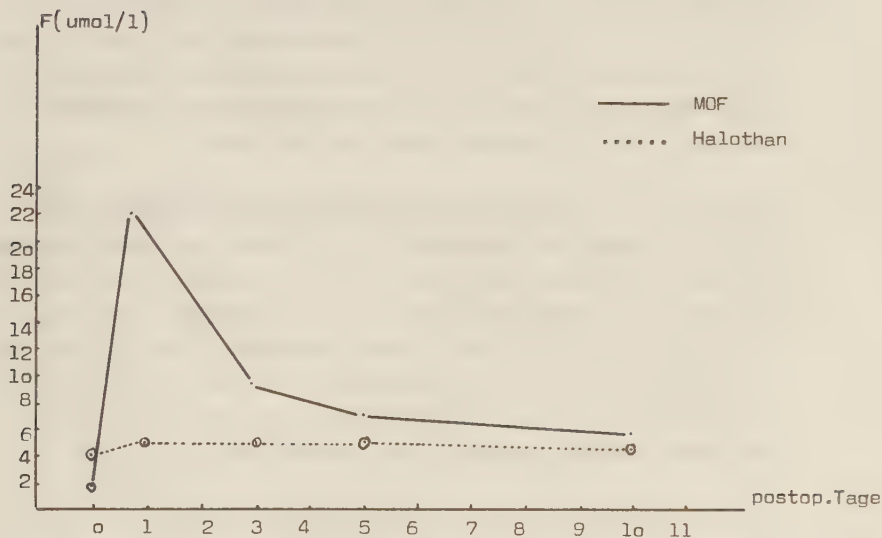
R. E. Tobey et al (126) studierten die renale Wirkung von Halothan und Methoxyfluran (MOF) (ausnahmsweise möchte ich hier einen Vergleich bringen) an 34 jungen gesunden Männern, die alle einer OP unterzogen werden mußten. Vierzehn von ihnen erhielten Halothan, die restlichen MOF. Prämediziert wurde 60-90 Minuten vor Beginn des Versuchs mit 75-100 mg Meperidin und Atropin (0.6-0.8 mg) i.m.. Die MOF-Narkose wurde mit einer Konzentration von 1.5 Vol% eingeleitet, nach 7-10 Minuten reduzierten die Autoren auf 0.5 %. Halothan gab man anfangs mit einer Konzentration von 2 % - später ging man auf 1 % zurück.

Die Nierenfunktion wurde mit folgenden Parametern untersucht: Blutspiegel von anorg. Fluorid, Natrium, Kalium Chlorid, BUN, Kohlendioxid, Harnstoffsäure, Kreatinin. Osmolalität, Hkt, $C_{Kreat}/24$ Std. und Harnstoffsäurespiegel. Das Urinsediment wurde einer Oxalat-Kristall-Untersuchung unterzogen.

Die unter Punkt 1 und 2 erwähnten Blut- und Urinbestimmungen wurden am OP-Tage vor und nach der Narkose durchgeführt und dann jeweils am 1., 3., 5., 10., 15. und 20. Tag nach der OP. Das Fazit der Untersuchung war:

Ein Grund für eine Fehlfunktion der Niere konnte nicht festgestellt werden. Alle Patienten hatten eine normale Genesung. Selbst das Gewicht blieb bei allen Patienten nahezu normal und relativ konstant. Der einzige Unterschied der gefunden werden konnte, war das Vorhandensein von organischem Fluorid bei denjenigen Patienten, die mit MOF narkotisiert waren. Der mittlere Serumspiegel betrug bei MOF-narkotisierten Probanden $21.47 \pm 2.47 \mu\text{mol/l}$, bei den mit Halothan narkotisierten Probanden $4.74 \mu\text{mol/l}$. Man erkennt einen engen Zusammenhang zwischen der Methoxyfluran-Konzentration während der Narkose und des später auftretenden Fluoridspiegels. Oxalatkristalle wurden in 90 % aller Fälle bei MOF-Narkose gefunden, während man das Fluorid nur in 43 % bei Patienten fand, die einer Halothan-Narkose unterzogen waren. Auf Einzelheiten gehe ich im Kapitel "Methoxyfluran" ein.

Mittleres anorganisches Fluorid (F) vom präoperativen bis 10. postoperativen Tag. Deutliche Veränderungen bei Methoxyfluran-Narkose



Zusammenfassend ist zu sagen, daß das Halothan das Inhalationsnarkotikum ist, das weltweit am häufigsten zu einer Narkose benutzt wird. Schon aus diesem Grunde liegen die meisten Veröffentlichungen vor. Seine positive Bedeutung ergibt sich besonders aus folgenden Punkten: Bei niedrigen Halothan-Konzentrationen unter 1.3 Vol% sinkt die GFR weniger als beim Äther - ja selbst wenn die Konzentrationen höher steigen ist die Nierenbeeinträchtigung diesbezüglich noch unter der des Äthers zu finden. RBF, APF und ERPF verhalten sich analog. Selbst die FF steigt geringer. Weniger günstig im Vergleich zum Äther ist das signifikante Abnehmen des Urinvolumens, ebenso der Elektrolyt-Exkretion, die bis zu 80 % sistieren kann. Oxalat-Kristalle finden sich bis zu 43 % der Fälle, doch sind die daraus resultierenden Folgeerscheinungen nicht so schwerwiegend wie beim Methoxyfluran. Die Begründung ist darin zu suchen, daß die mittleren

Serum-Spiegel des organischen Fluorids $4.74 \mu\text{mol/l}$ betrugen, die endogene Kreatinin-Clearance sank um 34 %. Erstaunlich ist, daß durch eine präventiv gegebene Mannitol-Gabe die Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht nur verhindert, sondern eine Verbesserung erzielt werden kann. Die GFR steigt bis zu 50 % an. Bei 19 % der Patienten lag der Nierenausscheidungsindex knapp unter 200. Man fand, daß die herkömmliche Messung der Inulin- und PAH-Clearance ungenau ist. Dost hat 1949 eine verbesserte Methode angegeben, die von Nadjmabadi in jüngster Zeit in einem Großversuch bestätigt wurde. Die Messungen sind von der Urinausscheidung unabhängig - und diese sinkt ja besonders stark beim Halothan.

Die Meinung ist heute einheitlich geworden, daß die Beurteilung eines Narkotikums nur aussagekräftig sein kann, wenn dabei die Einheit, die aus Prämedikation, Narkose-Einleitung und Narkose besteht, beachtet wird. Aus diesem Grunde sind eine Vielzahl veröffentlichter Arbeiten, die dieser Forderung nicht entsprechen, von geringem wissenschaftlichem Wert. Die Untersuchungen von Mazze, Lundberg, Tobey und Bihler wären sicher noch wertvoller, wenn die von Dost angegebene PAH-Halbwertszeit-Methode einbezogen worden wäre.

Weil mit Halothan die Narkose gut steuerbar ist und da die Nebenwirkungen gering sind, wird es den jetzt eingenommenen Platz für die nächste Zukunft sicher halten.

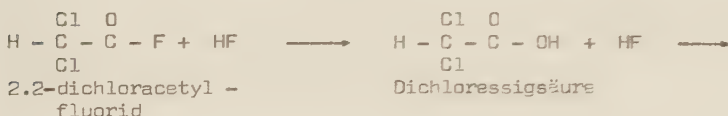
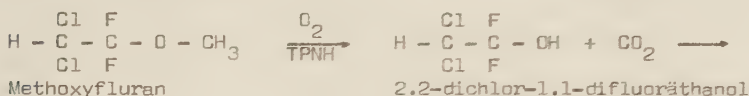
Methoxyfluran

Methoxyfluran ist ein 1.1-difluor-2.2-dichlor-methyl-Äther (Penthuran). In den letzten Jahren hat Methoxyfluran als Narkotikum zunehmend an Bedeutung gewonnen. So wurde bis in jüngste Zeit in Wertschriftur Zahlen über 25 Millionen Narkoseanwendungen von Methoxyfluran (MOF) angegeben (38).

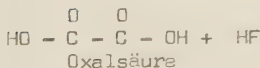
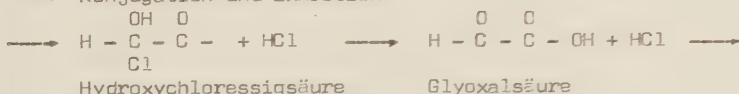
Stoffwechselkreislauf des MOF:

Weg 1

TPNH: reduziertes Triphosphopyridin Nukleotid



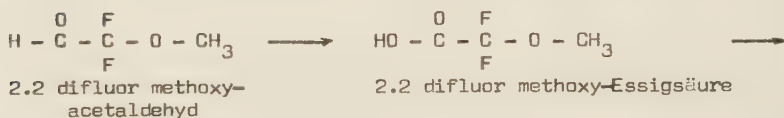
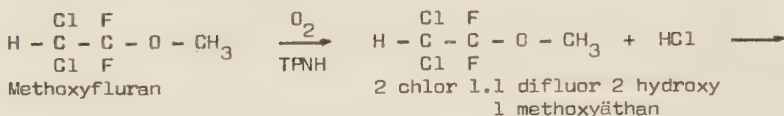
→ Konjugation und Exkretion



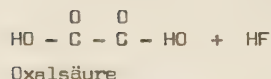
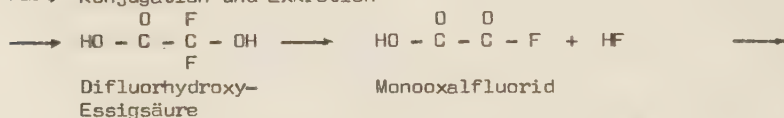
Methoxyfluran wird in der Leber O-demethyliert. Es entsteht 2.2-dichloracetylfluorid und ein Molekül Hydrogenfluorid. Dies wird hydrolysiert zu Dichloressigsäure. Dabei wird ein weiteres Molekül Hydrogenfluorid freigesetzt. Ein Teil der Dichloressigsäure wird im Urin ausgeschieden, während der übrige Teil oxydativ demethyliert wird zu Glyoxallessigsäure. Dies wird enzymatisch oxidiert zur Oxalsäure.

Weg 2

Methoxyfluran wird enzymatisch dechloriert zu 2.2 difluor-methoxy-Essigsäure. Ein Teil wird ausgeschieden, der Rest wird in der Leber O-demethyliert. Nun findet eine Dehydrofluorination und Hydratisierung statt. Ergebnis ist auch hier die Oxalsäure.



→ Konjugation und Exkretion



Wie bei der Beschreibung des Halothans muß man auch hier Versuchsreihen beim Mensch und beim Tier unterscheiden, da die Ergebnisse auch bei gleicher Versuchsanordnung bei den einzelnen Spezies unterschiedlich sind.

U. Finsterer et al (53) untersuchten eine eventuelle Nierentoxizität des Methoxyfluran an 11 Bastardhunden, deren durchschnittliches Gewicht bei 21.8 kg lag. Veranlaßt zu dieser Untersuchungsreihe wurden die Autoren durch einen Bericht von Austin (5) und Crandell (35) die von nierenschädigender Beeinflussung des Methoxyflurans während einer Narkose sprechen.

Häufig wurde eine Oligurie oder sogar eine Anurie gefunden - innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Narkose konnte auch teilweise eine Polyurie diagnostiziert werden (6 l in 24 Std.), die in der Regel über 10 Tage, in Einzelfällen sogar über 29 Monate weiter bestand. Die Tiere wurden mit Atropin (0.05 mg/kg/KG) prämediziert. Die Narkose leiteten die Autoren mit Methohexital (6 mg/kg/KG) ein und führten sie mit einer Methoxyfluran-Konzentration von 0.7 Vol% weiter. Eine Relaxation erreichte man mit Pancuroniumbromid (0.2 mg/kg/KG). Besonderes Beachten gab man der Konstanthaltung der Körpertemperatur.

In der 5. Stunde nach der Narkose ermittelten Finsterer und seine Mitarbeiter eine Abnahme der Nierendurchblutung um 33 %. Dieser Wert lag am nächsten Morgen - bedingt durch die erfolgte Nahrungsaufnahme - 20 % über dem Kontrollwert. Ein ähnliches Verhalten zeigte die GFR, die um 30 % sank.

Ein Teil der Tiere kam im vermehrten Zustand der Diurese in den Versuch. Bei diesen Tieren trat bis Ende der Narkose häufig eine leichte Zunahme der Konzentrationsfähigkeit ein. Kivalo (79) und Oyama (94) erklären dies mit einer zunehmenden Freisetzung von ADH.

Weiterhin konnte eine Exicose mit Erhöhung des Serum-Natrium und der Serum-Osmolarität bei 17 % der Tiere nachgewiesen werden.

Interessant ist das Verhalten des Serum-Fluorid-Spiegels. Während der Kontrollwert bei 2 $\mu\text{mol/l}$ lag, stieg der Spiegel bei der ersten Narkose auf 130 $\mu\text{mol/l}$ an. Erfolgte nach 8-10 Tagen eine erneute Narkose mit MOF, so wurde dieser Wert noch deutlich überschritten.

Im Urin ist anorganisches Fluorid, das beim Abbau des Narkotikums freigesetzt wird, schon bald nach Beginn der Narkose nachweisbar. Die Maximalausscheidung erfolgte erst zum Narkoseende. Das anorganische Fluorid erreichte im Urin ungleich höhere Konzentrationen als im Serum. Bei 150-fachem Konzentrationsanstieg lagen die Maximalwerte bei 20 000 $\mu\text{mol/l}$.

Die 24 Std.-Urinmenge stieg am ersten postnarkotischen Tag um 70 % an und pendelte sich am 6. Tag auf den Kontrollwert wieder ein. Die maximale Herabsetzung der Harnkonzentrierung wurde am dritten postoperativen Tag mit 19.4 % gefunden.

Als Resümee ihrer Untersuchungen sahen die Autoren das Vorliegen folgender Merkmale für eine MOF-Narkose als kontraindiziert:

1. langdauernde Operationen mit zu erwartendem hohen Verbrauch an Methoxyfluran.
2. Adipositas
3. nachgewiesene Nierenschädigung
4. nach relativ kurzer Zeit erfolgende Methoxyfluran-Wiederholungs-narkose

Die folgenden Tabellen geben Auskunft über die genauen Meßergebnisse.

Mittlere prozentuale Veränderungen der Nierenfunktion während MOF-Narkose (53)

	Tage der Narkose							
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
24 Std. Urin-Volumen	+51	+38	+35	+20	+25	+ 6.3	+ 2.5	- 4.7
24 Std. Na-Ex	+28	+ 3.5	+21	+40	+42	+46	- 8.6	+42
Serum-Harnst. 24 Std. Harnst.-Ex	+ 4.7	- 2	+ 3.5	+ 9	+20	+ 1	- 8.6	-
	+33	+41	+50	+30	+20	+35	+17	0

Mittlere prozentuale Beeinträchtigung während und nach einer MOF-Narkose (53)

	Stunden nach der OP					Nachperiode		1. Tag
	1.	2.	3.	4.	5.			
Vol%	0.68	0.65	0.60	0.56	0.57			
Aorten-mittel-druck	-16	-22	-27	-29	-29	- 5.7		
RF	-21	-27	-34	-37	-34	- 7.9		+ 13
GFR	- 2.8	-20	-32	-29	-30	-1		+ 30
Harn-volumen	+20	-23	-39	-34	-31	+26		
Na-Ex	+135	+ 3.3	-39	-52	-55	-1		

Mittlere Fluorid-Veränderungen während und nach einer MOF-Narkose (53)

	KW	Stunden nach der OP					Nach- periode	1. Tag
		1.	2.	3.	4.	5.		
Serum- fluorid	2.07 $\mu\text{eq/l}$	15.10	55.14	79.86	110.86	128.14	130.43	61.7
1. Narkose								
Serum- fluorid	8.80 $\mu\text{eq/l}$	25.84	67.81	101.57	135.63	156.38	149.66	83.1
2. Narkose								
Fluorid- Exkretion	6.87 $\mu\text{eq/min}$ kg/KG	36.87	69.86	70.16	74.91	88.05	217.98	190.
Fluorid- clearance	1.23 ml/min kg/KG	1.37	1.25	0.74	0.59	0.59	1.59	2.6

M. J. Cousins et al (27) verglichen Isofluran mit Methoxyfluran an "Fischer 344 Ratten". Dreißig zehn Monate alte Tiere, die im Durchschnitt 369 g wogen, wurden in 5 Gruppen von jeweils 6 Tieren unterteilt. Gruppe 1 erhielt keine Prämedikation, Gruppe 2 wurde für 1.5 Std. mit 0.25 Vol% MOF narkotisiert (Prämedikation nicht bekannt), Gruppe 3 für 3 Stunden mit 0.75 Vol%. Gruppe 4 und 5 anästhesierten die Autoren mit 2 Vol% Isofluran für 4 bzw. 10 Stunden. Am Narkoseende erhielten alle Ratten bis zum Erwachen 100 % Sauerstoff.

Während der letzten 30 Minuten der Narkose wurde den Tieren Blut abgenommen, ebenfalls am 1. und 2. postoperativen Tag. Als Kontrollwert diente das 4 Tage vor dem Versuch gezapfte Blut. Zusätzlich töteten Cousins et al an den ersten zwei Tagen ein Tier einer jeden Gruppe, um die Tiere histologisch zu untersuchen. Die restlichen Tiere unterlagen dann am 4. postnarkotischen Tag der gleichen Begutachtung.

Die 24-Stunden-Urinvolumen-Zunahme der mit Methoxyfluran narkotisierten Tiere war dosisabhängig, ebenfalls die Urin-Osmolalität, der anorganische F-Spiegel des Serum und die 24-Stunden-Urin-Fluorid-exkretion. Bei den mit Isofluran narkotisierten Ratten konnte man nur eine Erhöhung des anorganischen F im Serum feststellen. Das Maximum lag dabei unter $8 \mu\text{mol/l}$, die Urin-Fluorid-Exkretion stieg nur unbedeutend an.

Licht- und elektronenmikroskopisch konnten bei der Isofluran-Gruppe keine Veränderungen der Nierenzellen festgestellt werden. Beim Methoxyfluran wurden die schon beschriebenen Schäden beobachtet. Halsey et al (65) schließen jedoch beim Isofluran eine geringe Toxizität nicht aus.

Auch Dobkin et al (41) bestätigen eine nicht toxische Wirkung des Isoflurans auf die Niere. Bei allen narkotisierten Patienten konnte kein Anstieg der BUN oder der Kreatinin-Konzentration erkannt werden, obwohl die durchschnittliche Narkosedauer 178 Minuten betrug.

Aus den folgenden Tabellen können die prozentualen Abweichungen vom Kontrollwert, die von Cousins et al ermittelt wurden, erkannt werden.

Prozentuale Beeinträchtigung der Nierenfunktion während Methoxyfluran- und Thiopental-Narkose (Cousins et al (33)).

Gruppe	24 Std. Urin- volumen	24 Std. Na- K- Osmolal- Exkretion	F- Ex.	C _{Harnstoff}	C _{Osm}	KG	Hkt
I	- 13	-8.6 -13 -11	+6.2	-13	-7.4	-2	-3.5
II	+31	+2 0 +12	+3800	- 3	+10.5	-5.1	+1
III	+136	+10 +1.6 +36	+4650	+5.7	+26	+3.6	+2.3
IV	- 20	-27 -23 -20	+ 740	-21	-19	-2.9	-7.1
V	- 23	-37 -40 -28	+1180	-17	-27	-4	-7.6

Vergleich zwischen der Beeinträchtigung der Nierenfunktion nach Methoxyfluran- und Isofluran-Narkose (in Prozent) (Cousins et al (33)).

Gruppe	Serum			F	Urin			R	F
	Na	Osmolali- tät	Harn- stoff		Na	Osmolali- tät	Harn- stoff		
I	-	-	-6.6	+ 64	+9.1	+ 4	-5.2	+0.8	+2.8
II	-3.6	-0.8	+3.4	+1900	-21	-16	-15	+5.4	-98
III	-	+1.6	+4.3	+2300	-52	-40	-53	-79	-98
IV	-0.9	+0.7	+1.6	+ 162	-5.5	-	-2.3	-4.1	-99
V	+0.7	-1.3	+16	+ 217	-18	-8.3	-14	+3	-99

Stoelting und Mitarbeiter (125) berichten über "Methoxyfluran-Metabolismus und Nierenfunktion nach MOF-Narkose" mit vorangegangener bzw. nachgezogener Tetracyclin-Applikation (i.v.). Die 14 Bastardhunde (Gewicht 12-17 kg) wurden in drei Gruppen unterteilt. Fünf Hunde wurden mit MOF narkotisiert, sechs Tieren applizierte man an drei aufeinanderfolgenden Tagen Tetracyclin (20 mg/kg/KG i.v.) - am zweiten Tag folgte die Narkose - und drei Bastardhunde erhielten an drei aufeinanderfolgenden Tagen gleiche Tetracyclinmengen und wurden erst dann anästhesiert.

Alle Tiere unterzog man einer 4-stündigen Narkose. Der systolische Blutdruck hielt sich zwischen 100 und 130 mmHg. Die Tiere der ersten und zweiten Gruppe wurden nach 7 Tagen, die der dritten Gruppe nach vier Tagen getötet und Leber und Nieren der Tiere histologisch untersucht.

Es fiel auf, daß das anorganische Serumfluorid bei Gruppe 1 und 2 schon gleich nach Beginn der Narkose zunahm. Das Maximum war in der ersten Stunde nach der Narkose mit einem Wert von 123 $\mu\text{mol/l}$ erreicht. Am Narkoseende lag eine Konzentration von 116 $\mu\text{mol/l}$ vor. Die Fluorid-Konzentration der mit Tetracyclin behandelten Tiere lag nach der ersten Stunde um 23.5 %, am Ende der Narkose um 62 % höher. Dieses Verhältnis änderte sich in den drei darauffolgenden Tagen - jetzt lagen die Werte signifikant niedriger als die der anderen Gruppen.

Ebenso war bei allen drei Gruppen die Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase (SGOT) über mehrere Tage hin erhöht. Bemerkenswert ist, daß eine Tetracyclin-Injektion vor der MOF-Narkose keine Veränderungen der Nierenfunktion hervorruft. Nach 36 bzw. 48 Stunden starben zwei Hunde, denen Tetracyclin appliziert wurde, wobei ersterer einen Fluorid-Spiegel von 140 $\mu\text{mol/l}$, einen SGOT-Anstieg von 23 m.U. auf 216 m.U. und einen Serum-Kreatinin-Anstieg von 1.8 auf 4.5 mg/100 ml aufwies.

Bei der mikroskopischen Betrachtung des Nierengewebes wurden keine degenerativen Veränderungen und auch keine Calcium-Oxalat-Kristalle gefunden.

Wie schon oben erwähnt, potenzieren Antibiotika die Nephrotoxizität des Methoxyflurans. Aus diesem Grunde untersuchten G. A. Barr et al (7) an "Fischer 344 Ratten" die Kombination MOF/Gentamicin. Zwanzig 6 Monate alte männliche Ratten dieses Stammes, die durchschnittlich 300 g wogen, wurden in fünf gleichen Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: erhielt nur 10 mg/kg Gentamicin s.c.

Gruppe 2: "-" MOF 0.5 Vol% für 3.5 Stunden

Gruppe 3: "-" MOF am ersten Tag der Gentamicin-Behandlung

Gruppe 4: "-" MOF am fünften Tag der Gentamicin-Behandlung

Gruppe 5: "-" keine Medikamente

Die größten Abweichungen von der Norm wies Gruppe 4 auf. Bei ihr fand man den höchsten Anstieg der BUN-Konzentration und die stärkste Abnahme der Harnstoff-Clearance. Die Fluorid-Exkretion war geringer als bei den Tieren der Gruppe 2. Den höchsten Gewichtsverlust wies Gruppe 4 auf.

Bei mikroskopischer Untersuchung konnte bei Gruppe 4 die größten histologischen Veränderungen gefunden werden. Die proximalen Tubuli waren dilatiert, wiesen abgeflachte Randzellen und Kernpyknose auf. Bei Gruppe 2 waren keine histologischen Veränderungen nachweisbar. (Zusammenfassende Darstellung in der folgenden Tabelle.)

Prozentuale, postoperative Funktionsbeeinträchtigung der Niere nach Methoxyfluran-Narkose und folgender Gentamicin-Behandlung (Barr (7)).

	postop. Tag		I	II	III	IV
C Harnstoff { ml/min }	15.	100 %	-8.4	+8.3	-16.7	-16.7
	16.		-28	-37	-55	-37
	22.		-28	- 9	-37	-55
Serum-Na (mval/l)	15.	100 %	+2.8	-1.5	-1.5	-0.8
	16.		-2.2	+1.4	+2.1	-0.8
	23.		+1.4	0	-0.8	-1.5
F-Exkretion (μ M/Tag)	16.	100 %	-52	+1958	+772	+1337
	21.		-42	+ 208	+ 75	+ 4
Serum-F (μ M/l)	16.	100 %	-25	+2750	+4075	+2775
	23.		+33	+ 33	+ 200	+ 100
Urin-Ex (μ osm/Tag)	12.	100 %	- 9	+ 8	+ 16	+ 25
	15.		0	+ 8	- 17	+ 8
	16.		-22	+ 7	- 29	- 8
	22.		- 7	- 7	- 25	- 19

Etwa fünf Jahre nach der Einführung des Methoxyflurans (1960) veröffentlichte Paddock 5 Fälle, bei denen eine Nierenfunktionsstörung nachgewiesen wurde - zwei dieser Patienten starben.

Grandell (35) erwähnte 1966, daß 17 % der 94 von ihm behandelten Patienten toxische Nephropathien aufwiesen.

Pezzi (in 38) spricht 1966 über erhebliche Toxizität des Methoxyfluran. Von 180 Patienten starben sechs an den Narkosefolgen, bei zwanzig wurden Beeinträchtigungen der Nierenfunktion festgestellt.

Lebowitz (in 38) unterstreicht in einer 1969 veröffentlichten Arbeit ebenfalls die Toxizität.

Kuzucu (83) führt 1967 an, daß die Nierenschädlichkeit durch Tetracyclin-Gabe nach Methoxyfluran-Narkose potenziert wird und bestätigt am Patienten die von Stoelting gefundenen Ergebnisse. Bei der histologischen Nierenuntersuchung der drei bei seinem Versuch verstorbenen Patienten (115 wurden mit MOF narkotisiert und 7 davon mit Tetracyclin behandelt) fand man Oxalat-Kristalle.

Elkington et al (29) beobachteten bei einigen Patienten eine Polyurie, die mit einer Azotämie verbunden war. Diese hielt bis zu drei Wochen an. Die untersuchten Probanden waren einer sechs stündigen MOF-Narkose unterzogen worden.

Mazze und Mitarbeiter (90) narkotisierten eine Gruppe Freiwilliger mit MOF und eine Vergleichsgruppe mit Halothan. Bei den Personen der ersten Gruppe trat eine Polyurie mit niedergestelltem Harn auf. Gleichzeitig fanden sie eine zu hohe Natriumausscheidung, eine erhöhte Serum-Osmolalität, einen zu hohen BUN und zu hohe Kreatinin- und Harnsäurewerte. Die Harnsäure-Clearance fiel. Der Gewichtsverlust war in der MOF-Gruppe entschieden höher als in der Vergleichsgruppe. Die Kreatinin- und PAH-Clearance veränderten sich nicht.

Im Gegensatz von denen von Barr et al (7) an Tieren gefundenen lichtmikroskopischen Veränderungen am proximalen Tubulus konnten die Autoren beim Versuch an Patienten einen solchen Defekt nicht bestätigen - elektronenmikroskopisch sahen sie jedoch eine Anschwellung der Mitochondrien im proximalen Tubulus-System.

M. H. Nadjmabadi und K. Huse untersuchten während der Methoxyfluran-Narkose die Nierendurchblutung mit Hilfe der PAH-Konzentration im Blut. Mittels der Halbwertszeit-Methode (HWZ) konnte der Abfall der Konzentration während und nach der Anästhesie gemessen werden, um so Rückschlüsse auf die Beeinträchtigung der Nierenfunktion schließen zu können.

Die Vorbehandlung der 10 Patienten ergab sich aus den schon vorangegangenen Versuchen. Sie erhielten eine Laevulose-Infusion (500 bis 1000 ml %), danach eine PAH-Injektion. Auf eine Prämedikation wollten die Autoren nicht verzichten, da sie ihrer Meinung nach mit der Narkose und der Operation eine Einheit bildet. So erfolgte die medikamentöse Vorbehandlung mit Phenobarbital (1 mg/kg/KG) und Atropin (0.01 mg/kg/KG). Als Einleitungsanästhetikum benutzte man 0.5 Epontol - kurzdauernde Effekte auf die Nierendurchblutung sind von diesem Medikament bekannt (15, 90). Innerhalb von 5 Minuten injizierten die Autoren 10 ml PAH etwa 90 Minuten nach Beginn der Narkose - nach weiteren 30 Minuten begann die OP. Kurz vorher und alle weiteren fünf Minuten entnahm man Blutproben zur Bestimmung der PAH-Konzentration.

Die mittlere PAH-HWZ stieg während der Betäubung durchschnittlich um 20 % an, während die Nierendurchblutung um 20 % sank. Die Urinausscheidung fiel von durchschnittlich 2.0 ml/min auf 0.6 ml/min. Interessant ist, daß bei zwei Patienten die Urinausscheidung unter 0.4 ml/min lag. Zantelli (133) führt dies auf die vermehrte ADH-Freisetzung zurück. Mit zunehmend verminderter Urinmenge werden Clearance-Bestimmungen ungebaut. So erhielten Auerberg und Mitarbeiter (4) ERPF-Werte von -30 %.

Bei einem Vergleich zwischen Halothan und Thiopental- $\text{N}_2\text{O}-\text{O}_2$ -MOF konnte bei kurzer Narkosedauer kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Narkosemitteln gezeigt werden, besonders ist gleiches Verhalten bei GFR, ERPF und MAP festgestellt worden. Unterstrichen wird diese Tatsache durch die Untersuchungen von Everett et al (49), die sie an 17 klinisch gesunden Freiwilligen im Alter von 21 bis 39 Jahren durchführten. Jeder Patient erhielt Inulin (0.05 mg/kg/KG) und PAH (0.01 mg/kg/KG). Gruppe 1 bestand aus 8 Personen - sie wurden mit Methoxyfluran (1.0-1.5 Vol%) narkotisiert, während die 9 Personen der Gruppe 2 etwa 5 Minuten vor der Narkose zusätzlich noch mit Atropin (0.4 mg) i.v. prämediziert wurden. Beiden Gruppen applizierten die Abtoren Thiopental (3 mg/kg/KG) innerhalb von 10 Sekunden i.v.. Die GFR sank bei Gruppe 1 um 15.5 %, ERPF und ERBF um 17.4 und 19.5 %. Veränderungen des RVR waren unbedeutend. MAD sank um 14.2 % - alle Werte sind am Ende der Narkose gemessen! Die Ausgangswerte wurden bald wieder erreicht.

Unter den mit Atropin prämedizierten Probanden traten folgende Veränderungen auf: GFR veränderte sich nicht. Dagegen nahm ERPF und ERBF um 18.7 % bzw. 19.7 % ab. RVR blieb auch hier unverändert. MAD sank um 14.9 %.

Einzelne Werte können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Prozentuale Veränderungen bei Thiopental- $\text{N}_2\text{O}-\text{O}_2$ -MOF-Narkose (ohne Prämedikation mit Atropin) (Everett et al).

	GFR	ERPF	ERBF	RVR	MAD
KW	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
nach EB	- 4.8	+ 7.8	+ 6.9	- 6.2	-
Ende d. Anästhesie	-15.5	-17.4	-19.5	+14.0	-14.2
Erholung					
10 min	-15.5	- 4.9	- 4.1	-	-
20	- 8.8	- 8.8	- 8.3	-	-
30	+ 0.1	+15.1	+14.0	- 7.3	-
40	-	-	-	-	-

Nach EB = nach Einsetzen des Beißblocks

Prozentuale Veränderung bei Thiopental- N_2O-O_2 -MOF Narkose.
Prämedikation mit Atropin (Everett et al).

	GFR	ERPF	ERBF	RVR	MAD
KW	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Nach Atropin	- 4.4	+ 2.9	+ 0.7	+ 1.6	-
nach EB	- 1.7	+ 4.9	+ 3.6	- 4.8	-
Ende d. Anästhesie	- 9.5	-18.7	-19.7	+ 8.5	-14.9
Erholung					
10 min	-10.6	-18.6	-19.8	-	-
20	-16.9	-18.6	-19.8	-	-
30	-10.8	+ 5.6	+ 2.3	+19.3	-
40	-	-	-	-	-

Auerberg und Heinrich (4) berichten in ihrer Arbeit über prä- und intraoperative Clearance-Bestimmungen bei 10 Frauen im Alter von 17 und 25 Jahren, bei denen präoperativ keine Nierenfunktionsstörung bekannt waren. Die Narkosedauer betrug 110-135 Minuten, die Operationsdauer 70-90 Minuten. Die Prämedikation erfolgte ausschließlich mit Atropin (0.01 mg/kg/KG) i.m..

Eingeleitet wurde die Narkose mit einer MOF-Konzentration von 1.2 Vol%. Nach Erreichen des Toleranzstadiums wurde die Anästhesie mit 0.6 - 0.8 Vol% Methoxyfluran aufrecht erhalten. Bei allen Patienten soll während der Operation der Blutdruck konstant geblieben sein. Blutverlust wurde sofort ersetzt. Die Urinausscheidung sank um 34 %, GFR um 49 % und RPF um 26 %.

W. D. Hetrick (66) untersuchte die Wirkung des Methoxyflurans bei oberflächlicher Narkose an 26 Patienten, die sich einer 1-2 stündigen Operation unterziehen mußten. Neunundzwanzig dienten als Kontrollgruppe, die mit Halothan behandelt wurden (Konzentration unter 1.0 Vol%). Jeder Patient erhielt ein Barbiturat, sowie eine Atropin -

oder Scopalmin-Prämedikation. Nach Einleitung mit Thiopental wurde die Narkose weitergeführt mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch. Muskelrelaxantien appliziert man unter der Narkose nur bei Bedarf.

Bei den postoperativ durchgeführten Untersuchungen sank in der Halothan-Gruppe die BUN (blood urea nitrogen) am 1. und 2. Tag, Serum-Natrium am 2., Serum-Osmolalität an allen Untersuchungstagen und die Urin-Osmolalität am 1. Tag. In der MOF-Gruppe waren die Verhältnisse so, daß BUN und Urin-Osmolalität an allen Untersuchungstagen, Serum-Natrium und Serum-Osmolalität am 1. signifikant erniedrigt waren.

Wie zuvor schon erwähnt, wurde in dieser Untersuchungsreihe ein hoher Fluoridspiegel im Serum sowie im Urin nachgewiesen.

Fluoridspiegel nach Methoxyfluran-Narkose (66)

	KW	1.	2.	3. Tag
Serum-Fluorid ($\mu\text{mol/l}$)	2.00	+1545 %	+ 795 %	+510 %
Urin-Fluorid ($\mu\text{mol/2Std./173 m}^2$)	8.2	+1665 %	+1585 %	+873 %

Am dritten postoperativen Tag war ein konträres Verhalten der C_{osm} und der $C_{\text{H}_2\text{O}}$ auffällig. Während in der Halothan-Gruppe eine signifikante Abnahme der C_{osm} und ein Anstieg der $C_{\text{H}_2\text{O}}$ zu erkennen war, wurde in der Methoxyfluran-Gruppe ein Anstieg der C_{osm} und ein Abfall der $C_{\text{H}_2\text{O}}$ bestimmt.

Prozentuale postoperative Veränderungen nach Methoxyfluran-Narkose (Hetrick).

	KW	postoperative Tage		
		1.	2.	3.
BUN (mg/100 ml)	100 %	-21.4	-22.2	-17.4
Kreatinin (mg/100 ml)	100 %	+ 1.8	+ 0.9	+ 2.7
Serum-Na (mEq/l)	100 %	- 2.9	- 1.2	- 1.2
Serum-Osmolali- tät (mosm/l)	100 %	- 2.3	- 0.8	- 0.7
Urin-Osmolali- tät (mosm/l)	100 %	-28	-33	-28

B. W. Frey et al (60) befaßten sich speziell mit dem Fluormetabolismus. Fünfzehn Patienten wurden untersucht. Bei 11 Probanden leitete man die Narkose mit Thiopental ein, weitergeführt wurde sie mit einem Lachgas-Methoxyfluran-Gemisch 1:1 (MOF-Konzentration zwischen 0.1 und 1.5 Vol%). Muskelrelaxantien verabreichte man nach Bedarf. Vier Patienten erhielten nur Methoxyfluran und Sauerstoff - in Konzentrationen von 1.0 und 1.5 Vol%.

Im Serum fanden sich am Ende der Narkose $20.3 \mu\text{mol/l}$ anorganisches Fluorid (F) und $35 \mu\text{mol/l}$ am folgenden Tag. Die organische säurelabile Fluorid-Konzentration (OALF) betrug direkt nach der Anästhesie $212 \mu\text{mol/l}$ und 1108 am ersten Tag. Vom zweiten Tag an setzte wieder ein Konzentrationsabfall ein. Die C_F und C_{OALF} lagen im Durchschnitt bei 61 bzw. 12 ml/min.. Bei OALF stellten sich maximale Konzentrationen immer später ein als beim Fluorid. Berücksichtigt man das Alter der Patienten, so zeigt sich, daß bei den älteren Probanden die F-Konzentrationen bis zum Doppelten innerhalb von 24 Stunden ansteigen können, während bei den jüngeren ein Gleichbleiben beobachtet wurde. Unabhängig vom Alter indessen verdoppelten sich die Werte innerhalb der ersten 6-8 Stunden nach der Narkose.

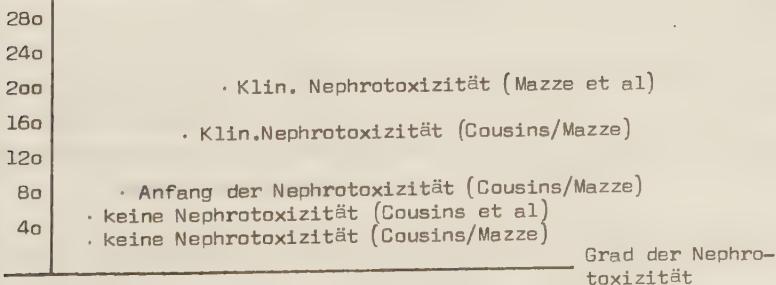
Die von Mazze (90) und Holaday (69) angestellten Untersuchungen über das Maximum der F-Konzentration sind etwa gleichsinnig, indem ersterer das Konzentrationsmaximum erst nach einigen Stunden fand und Holaday bei ungefähr 17 Stunden angab.

Mit einer toxischen Nierenwirkung muß ab etwa $190 \mu\text{mol/l}$ gerechnet werden. Bei einer normal tiefen Narkose an einer gesunden Person steigt die F-Konzentration nicht über $37 \mu\text{mol/l}$. Je länger die Narkose dauert, desto größer ist der Konzentrationsanstieg in den folgenden Tagen. Bei einer 4-stündigen OP wurden durchschnittliche F-Werte von $81 \mu\text{mol/l}$ nachgewiesen. Werden diese Zahlen überschritten, kann eine nephrotoxische Wirkung schon nach zweistündiger Narkose auftreten.

R. I. Mazze (90) definierte die toxische Nephronveränderung als eine nachteilige, funktionelle und strukturelle Veränderung in der Niere - hervorgerufen durch ein biologisches oder chemisches Produkt, das inhaliert, eingenommen, gespritzt oder absorbiert wird. Dieses Produkt kann auch toxische Stoffwechselprodukte auslösen. Die Ergebnisse, zu denen die Autoren kamen, waren identisch mit denen von Grandell et al (35). Abnormalitäten wurden in allen Fällen gefunden. Die Patienten zeigten alle eine Polyurie, die nicht durch die Gabe von ADH reguliert werden konnte. Weiterhin zeigten alle Patienten einen Gewichtsverlust, einen gestörten Rückgang zu den präoperativen Werten, eine Hypernatriämie, Serum-Hyperosmolalität, eine Erhöhung des BUN und des Serum-Kreatinins. Stoffwechselgesunde Patienten tolerierten Methoxyfluran bei kurzer Narkose gut. Bei einer Reihe von Organschäden wird seine Anwendung aber problematisch - dies trifft in erster Linie für Nierengeschädigte und Herzkrankte zu. Auch Patienten, denen unter der Operation größere Volumina Blut transfundiert werden muß und die einer langen Narkosedauer unterzogen sind, gehören zum Kreis der Gefährdeten. Zur Verringerung postoperativer Folgen bietet sich Mannitol (R) an, das den Urinfluß mit 60-100 ml/Std. in Gang halten kann. Nicht unerwähnt kann bleiben, daß die Nierengefährdung durch Antibiotika noch zusätzlich gesteigert werden kann. Das Gesagte soll durch die nachstehende Abbildung veranschaulicht werden!

Auftretende Nephrotoxizität bei Serum-F-Konzentration (nach Mazze (90) beim Mensch.

Max.Serum-F-Konz. ($\mu\text{mols/l}$)



Silverberg et al (116) nahmen die von Panner (96) und Frascino (55) im Tubulus-System gefundenen und beschriebenen Oxalat-Kristalle zum Anlaß, die erkannte Fehlfunktion der Niere in einem Versuch zu untermauern und somit die Toxizität der Methoxyfluran-Metaboliten zu beweisen.

Die Autoren befaßten sich mit der Oxalat-Kristall-Ausscheidung der Niere nach einer MOF-Narkose (Vergleichsnarkotikum war das Halothan). Neun der 15 Patienten wurden mit Methoxyfluran narkotisiert, nachdem mit Secobarbital, Meperidin und Diazepam prämediziert worden war (genauere Angaben fehlen). Eingeleitet wurde die Narkose mit Thiopental, Succinylcholin und einem Gemisch aus Lachgas und Sauerstoff (2:1). Die Konzentration des MOF lag zwischen 0.25 und 1.6 Vol% - die Narkosedauer schwankte zwischen 55 und 125 Minuten. Bei allen Patienten war eine OP notwendig. Vor der Narkose und täglich danach wurden weitere Messungen wie Urinanalyse, BUN, Serum-Kreatinin, -Natrium, -Kalium, -Chlorid, -Harnsäure, Bicarbonat, Osmolalität, Calcium und Phosphat durchgeführt. Der 24-Stunden-Urin wurde gesammelt, um eine Veränderung der Proteine, Kreatinine, der Osmolalität, des Calcium, der Phosphate und der Oxalatsäure zu untersuchen. (Die Normalwerte der Oxalatsäure sollen bei 35 mgm liegen.)

Bei allen Patienten, die eine MOF-Narkose erhielten, konnte eine verstärkte Oxalatausscheidung beschrieben werden. Die Maximalwerte wurden 24 Stunden nach der Narkose gefunden und fielen dann wieder langsam ab. Bei 5 der 9 Patienten war der Normalwert am 7. postoperativen Tag noch nicht erreicht.

Am 1. postoperativen Tag stellten die Autoren einen Mittelwert von 404 mgm fest. Innerhalb einer Woche gingen die Werte auf 73 mgm zurück. Die folgende Tabelle gibt Mittelwerte der Oxalatausscheidung präoperativ und an den 1. - 7. postoperativen Tagen wieder.

Oxalatsäure-Ausscheidung nach MOF- und Halothan-Narkose (Silverberg).

	KW (mgm)	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
MOF	35	404	276	169	113	103	86	73
Halothan	39	29	33	33	36	38	-	-

Unverändert blieben: BUN, Serum-Kreatinine, Elektrolyte, Phosphate, Harnsäure und Osmolalität, sowie die 24 Stunden-Exkretion der Proteine, -Kreatinine, -Elektrolyte, -Phosphate und der -Harnsäure. Den einzigen Unterschied den man fand, war das Vorhandensein der gehäuf-ten Oxalatkristalle bei denjenigen Patienten, die mit MOF narkotisiert waren.

Holaday (69) teilt 1970 in einer Arbeit mit, daß 29 bis 35 % des Methoxyflurans mit der Atmung ausgeschieden werden. Ca. 40 % sind dechloriert und zu Methoxidfluor-Essigsäure oxydiert, 7 bis 21 % werden zu CO_2 , zu Fluorid-Ionen und Dichloressigsäure abgebaut.

Im Stoffwechselabbau des MOF ist die als Endprodukt auftretende Oxalsäure wegen ihrer gewebszerstörenden Wirkung besonders zu beachten. P. Galle (62) hat diese untersucht, indem er Oxalsäure Patienten i.v. injizierte. Er fand diese dann im Cytoplasma der Tubuluszellen als Kristalleinlagerungen wieder. Werden dann die Kristalle größer, zerstören sie die Zellen und werden ins Tubulussystem ausgeschieden, das auf diese Weise undurchlässig werden kann.

Grandberg und Wählin (63) untersuchten die Wirkung des Methoxyflurans auf die Nierenfunktion an 21 Patienten (Durchschnittsalter 35), die wegen einer Gallenblasenentzündung operiert werden mußten. Den Patientenkreis unterteilte man in drei Gruppen ein. Gruppe 1 (sieben Patienten) narkotisierte man mit einer MOF-Konzentration die niedriger als 1.0 Vol% lag - hier mußten auch Muskelrelaxantien gegeben werden. Gruppe 2 (ebenfalls sieben Patienten) anästhesierten die Autoren mit Konzentrationen, die über 1.0 Vol% lagen, während die 3. Gruppe als Vergleichsgruppe galt und mit Halothan narkotisiert wurde.

Zur Prämedikation nahm man Pethidin und Atropin, das in altersabhängigen Mengen injiziert wurde. Narkotal applizierten die beiden Forscher in Dosen zwischen 165 und 550 mg. Die Narkose leitete man mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch (3:2) ein, daraufhin folgte die Operationsphase mit einer Dauer von 30 bis 180 Minuten.

Die

Die Messungen wurden einen Tag vor der OP, am Tage der OP und am 1., 2., 3., und 5. postoperativen Tag durchgeführt. Urin sammelte man 24-stündlich.

Folgende Parameter wurden gemessen : Urinfluß, endogene C_{Kreat} , C_{osmo} , $C_{\text{H}_2\text{O}}$, Chlorid-Exkretion, Natrium-Exkretion, die Phosphat- und Kalium-Ausscheidung.

In allen Gruppen fand eine Abnahme des Urinvolumens statt. Während der prä- und postoperativen Tage war die $C_{\text{H}_2\text{O}}$ konstant negativ. C_{osmo} zeigte keinerlei Veränderungen - ausgenommen in der 3. Gruppe, in der eine geringe Verminderung registriert wurde. In den Gruppen 1 und 2 war GFR unverändert, im Gegensatz zur dritten, hier ermittelten sie einen geringen Abfall.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der OP nahm die Natrium-Exkretion in der Gruppe 1 signifikant ab - selbst am 3. und 5. Tag war die Ausscheidung erheblich vermindert. In Gruppe 2 lagen die gefundenen Werte nicht allzu weit unter dem Kontrollwert. Die Phosphat-Exkretion nahm besonders am Operations-Tage in Gruppe 1 ab, während eine ähnliche Abnahme in Gruppe 2 in der Zeit des 2. postoperativen Tages einsetzte.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion während relativ oberflächlicher (1 Vol%) und tieferer (größer 1 Vol%) Methoxyfluran-Narkose im Vergleich zum Halothan (Grandberg/Wählin) - Mittelwerte in %.

	Methoxyfluran (1 Vol%)				MOF (größer 1 %)			Halothan (1.2 Vol%)		
	1	2	3	4	2	3	4	2	3	4
Urin- fluß (ml/min)	100	+4.76	-7.2	-33.4	-26.2	+26.2	+1.9	-	-30	-42
C _{Kreat.} (ml/min)	100	-0.3	+4.4	+ 1.3	+ 4.8	+ 0.5	-39	-	-12	-15
C _{osmo} (ml/min)	100	-12.9	-24.6	-19.1	-13	-1.2	-20.4	-	-30	-28
C _{H₂O} (ml/min)	100	-3.3	-43.2	- 3.8	+ 5.4	-39.2	-51.4	-	-38	-24
Na-Ex	100	-67.2	-74	-53.5	-71.7	-39.2	-35.2	-57	-65	-57
Cl-Ex (µmEq/min)	100	-36.4	-53.5	-39.8	-53	-42	-50	-	-64	-61
Phosphat- Exkretion	100	+70	+1.7	-34.2	+57	+16	- 9	+14	-33	-28
K-Ex	100	+16.9	-31.2	-31.5	+37	-25.2	-20	-	-48	-51

1 = präoperativ

2 = OP-Tag

3 = 3. postoperativer Tag

4 = 5. postoperativer Tag

N. J. Burbridge (26) und Mitarbeiter beschreiben einen Fall von Nierenversagen mit Hyperurie. Als Hauptnarkotikum wurde während der 3,5-stündigen OP des 69 Jahre alten Patienten (Gewicht: 78.5 kg) MOF angewandt. Durch fortschreitende Dehydration (verdünnter Harn wurde trotzdem ausgeschieden) blieb sein Zustand in den ersten sieben Tagen nach der OP bedenklich. Die Niere konnte kein Wasser retinieren, obwohl die Serum-Osmolalität erhöht war. Am 18. Tag ging das Wasserdefizit zurück, ebenso das Serum-Natrium. Zehn Wochen später starb der Patient während einer erneuten OP im haemorrhagischen Schock. Die Obduktion wies eine akute Tubulus-Nekrose auf, die möglicherweise auch später entstanden sein könnte.

G. S. Robertson et al (106) vergleichen Methoxyfluran, Halothan und Phenoperidin bezüglich ihrer Auswirkungen auf die Niere. Sie konnten einen deutlichen Anstieg der Harnsäure im Serum durch reversible Dysfunktion der distalen Tubuli nach MOF-Narkose feststellen. Sie stellen dabei zur Diskussion, ob der Harnsäureanstieg durch das Vorhandensein des Fluorids bedingt sein könnte. Untersucht wurden 15 Patienten, die mit einer Kombination aus Papaver-tum/Hysocine oder Papavertum/Atropin prämediziert wurden. Am präoperativen Tage wurden Serum-Harnstoff, -Natrium, -Kalium, -Chlorid, -Kreatinin, -Osmolalität und Urin Osmolalität bestimmt. Die Patienten teilte man in drei gleichgroße Gruppen auf. Gruppe 1 wurde mit MOF, Gruppe 2 mit Halothan und Gruppe 3 mit Phenoperidin (i.v.) narkotisiert. Die Narkose wurde aufrechterhalten anfangs mit 0.5 %, dann 0.3 % MOF oder Halothan (0.5 %). Phenoperidin applizierte man anfangs 1-2 mg, alle weiteren 30 Minuten 1 mg.

Das Urinvolumen wurde morgens der ersten drei postoperativen Tage abgelesen. Weiterhin wurden Blutproben entnommen.

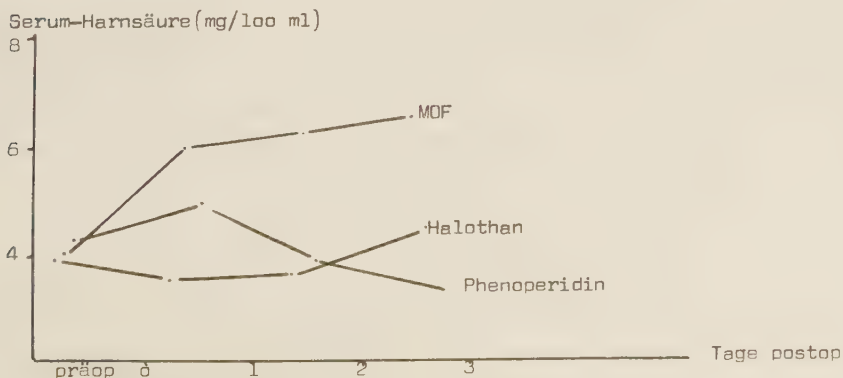
Die nachstehende Tabelle und Abbildung geben die prozentuale Beeinträchtigung der Nierenfunktion wieder.

Prozentuale Beeinträchtigung der Nierenfunktion - Vergleich zwischen MOF, Halothan und Phenoperidin (nach Robertson).

	Na	K	Cl	1	2	3	4
<u>Methoxyfluran</u>							
präop. 100 %							
postop.Tag 1.	- 4.6	- 2.3	- 1.0	+16	+23	+10	- 1.5
2.	- 3.2	- 1.4	- 1.3	+30	+37	-	- 0.4
3.	- 2.7	- 9.0	- 2.3	+22	+38	- 6	- 0.5
<u>Halothan</u>							
präop 100%							
postop Tag 1.	- 3.7	+ 6.4	-	+ 2.2	-14	-19	- 3.7
2.	- 4.8	- 2.5	- 3.5	-13.5	-10	-21	- 4.6
3.	- 3.1	- 9.7	+ 8.9	-20	- 5.2	-27	- 5.2
<u>Phenoperidin</u>							
präop. 100%							
postop.Tag 1.	- 3.3	+12	-3.2	+42	- 4.8	+16	- 1.8
2.	- 5	+ 7.4	- 5.3	+33	-16	-16	- 2.6
3.	- 4.5	- 1	- 1.8	+ 6.1	-19	-18	- 3.1

1=Harnstoff 2=Harnsäure 3=Kreatinin 4=Osmolalität
 Na in mequiv/l - ebenso K und Cl
 Harnstoff in mg/100 ml - Ebenso Harnsäure und Kreatinin
 Osmolalität in mOsm/kg

Serum-Harnsäure-Veränderungen nach MOF, Halothan- und Phenoperidin-Narkose (nach Robertson).



Eine der umfangreichsten Arbeiten wurde 1974 von Desmond (38) vorgelegt. Mit Hilfe eines Großversuches unter Beachtung aller Kautelen, wollte er die Nephrotoxizität des Methoxyflurans noch einmal überprüfen um so eine Bestätigung für die anfangs erwähnten Einschränkungen der Nierenfunktion zu erhalten.

Zehn gesunde Patienten wurden für 2-3 Stunden mit Methoxyfluran narkotisiert. Vor der Operation wurden Werte wie: BUN, Elektrolyte, Serum-Osmolalität, spez. Gewicht des Urins, pH, Harnstoffsäure, Gewicht, Alter, Hb und Hk bestimmt.

Jeder Patient wurde mit Pantopan (10-20 mg) und Hysocine (0.4-0.6 mg) prämediziert. Sofort nach dem Liegen des Trachealtubus wurde mit 1.6 Vol% Methoxyfluran für drei Minuten narkotisiert - hiernach konnte bei gleichbleibender Konzentration von 0.16 Vol% der eigentliche Versuch beginnen.

Dem Autor fiel dabei besonders der Atemfrequenz-Rückgang auf. Der P_{CO_2} lag bei einigen Patienten zwischen 56 und 60 Torr. Postoperativ wurden die Patienten 4-5 Tage überwacht und 24-stündig alle Testwerte kontrolliert. Tabelle gibt Auskunft über die Funktionsstörung der Niere.

Desmond folgert daraus, daß auch bei geringster Konzentration des Methoxyfluran eine Nierenfunktionsstörung nicht auszuschließen ist und schlägt deshalb vor, auf das Narkotikum zu verzichten.

Nierenfunktionsstörung nach Methoxyfluran-Narkose (Desmond (38)).

		Patienten									
Gewicht : kg		70	57	98	67	62	51	76	82	54	66
Alter :		45	46	31	62	38	32	29	40	34	20
Na											
1. postop. %		- 2.1	$\pm$ 0	- 0.7	- 2.1	- 1.4	- 2.1	+ 4.2	+ 1.4	- 0.7	+ 2.1
2. Tag %		- 1.4	+ 1.4	+ 2.2	- 0.7	+ 2.1	+ 0.7	+ 4.2	+ 1.4	- 1.4	+ 2.8
3. "- %		- 3.6	+ 1.4	$\pm$ 0	- 1.4	+ 1.4	- 0.7	+ 2.8	+ 2.1	- 2.8	
4. "- %		- 2.9			+ 0		+ 0.7	+ 0.7			
K											
1. "- %		+12.2	+ 5	+ 4.2	$\pm$ 0	-24	+ 4.9	- 8.9	-22	+13.9	+ 4.7
2. "- %		+14.6	- 2	$\pm$ 0	$\pm$ 0	-18	- 4.9	- 2.2	-18.5	+13.9	+ 4.7
3. "- %		+14.6	+ 2	$\pm$ 0	+10	+ 6	+ 4.9	+ 6.7	-16.3	+25	
4. "- %		+12.2			+20		+12.4	- 6.7			
Cl											
1. "- %		$\pm$ 0	- 0.9	+ 3.1	- 4.8	- 0.8	- 3.9	- 0.8	$\pm$ 0	- 0.8	+ 5.3
2. "- %		- 5	$\pm$ 0	+ 3.1	- 3.8	+ 5.9	+ 2.8	- 2	- 0.8	- 1.9	+ 4.3
3. "- %		- 2	$\pm$ 0	+ 4.1	- 3.8	- 0.8	- 1	- 0.8	- 2.9	- 0.8	
4. "- %		- 3			- 3.8		+ 0	- 5.1			
BUN											
1. "- %		+ 8.3	$\pm$ 0	+43.5	-26.6	+ 7.1	-50	-17.4	+36.2	+ 7.1	$\pm$ 0
2. "- %		- 8.3	$\pm$ 0	+50	-33.2	+ 7.1	-25	+ 5.3	+18.1	$\pm$ 0	
3. "- %		+ 8.3	+11	+25	-33.2	- 7.1	$\pm$ 0	+10.5	+18.1	$\pm$ 0	
4. "- %		+ 8.3			-33.2		-16.7	+ 5.3			
Urinvolumen 24 Std.											
2. "- %		-52	-12.5	+ 5.3	-43.4	-32.9	-44.8	-35.7	-23.3	-33.3	-67.9
3. "- %		-52	-50	-31.5	-60.9	-13.9	-74.5	-35.7	-36	-18	
4. "- %		-44			-47.8		-71.9	-35.7			
Die Serum-Osmolalität blieb bei allen Patienten nahezu konstant											
C Kreat											
2. postop. %		+34	-28.2	- 5.3	-11	+31.9	+12	-11.4	-72	-24.6	- 1.3
3. Tag %		-14.8	-13.7	-51.4	+13.4	+25	+44	- 8.6	-68	-19.9	
4. "- %					+34.5		+41.4	- 8.6			
Urin-Kreatinin											
2. "- %		+124	- 8.2	$\pm$ 0	+29	+98	+80	+11	-70	+47.6	+ 1.2
3. "- %		+61.6	+98	-191	+151	+96	+398	+20.4	-46	- 2.4	
4. "- %		+56.2			+40.4		+288	+ 3.7			
Fluorid-Exkretion 24 Std											
2. "- %		-55	$\pm$ 0	+20	-51	-11	-77	-69	-58	-51	-37
3. "- %		-66	-10	-60	-41.5	-50	-76	-34	-59	-70	
4. "- %		-84			-63.5		-87	-54			
Anorg. Fluorid-Ionen-Konz.											
2. "- %		- 3.3	+21	+13	- 5	+25	-60	-51	-40	-28	+97
3. "- %		-16.5		-44	+50	-12	-10	+ 2		-28	
4. "- %		-73			-27		-54	-28			

G.W.Black et al (18) stellten an 20 Kindern im Alter von 7 - 13 Jahren Vergleichsuntersuchungen über Methoxyfluran- und Halothanwirkungen an. Ohne Prämedikation wurde die Narkose mit Thiopental (4 mg/kg/KG i.v.) eingeleitet und nach kurzer Zeit mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch (70 % zu 30 %) fortgeführt.

Die Hälfte der Kinder wurde mit MOF narkotisiert, die andere mit Halothan. Während der Methoxyfluran-Narkose erhöhten die Autoren die Konzentration für kurze Zeit (5-10 Min.) auf 1.5-2.0 Vol%, setzten sie jedoch bald wieder herab. Die Halothan-Konzentration blieb konstant bei 1.5 Vol%.

Black und Mitarbeiter fanden bei denjenigen Kindern die einer einstündigen, 0.5 %igen MOF-Narkose ausgesetzt waren, einen starken postoperativen Gewichtsverlust nach 48 Stunden. In der Halothan-Gruppe war dieser nicht nachweisbar. Verbunden war mit dieser Gewichtsverminderung ein Anstieg der Harnstoff-Konzentration im Plasma und eine Erhöhung der Harnsäure. Nach 48 Stunden bestand keinerlei Unterschied mehr zur Halothan-Gruppe. Starke Veränderungen durch beide Narkotika stellten sich in Bezug auf das Plasma-Kreatinin und die Osmolalität fest.

Elektrolytveränderungen traten kaum auf. Wenn auch nicht von einer Polyurie gesprochen werden kann, so ist jedoch ersichtlich, daß sich die Urinvolumina durch die beiden Narkotika 48 Stunden nach der Operation unterscheiden. Bei Methoxyfluran lagen die Werte durchschnittlich bei 117 ml, beim Halothan 1086 ml.

Die Autoren sprechen dem Methoxyfluran keine Dysfunktion der Niere zu.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß das Methoxyfluran zunächst als ein günstig zu bewertendes Inhalationsnarkotikum galt weil die GFR nur gering abfiel und RVR, ERPF und MAP sich analog verhielten. Die Urinausscheidung sank etwa gleich wie beim Halothan, während sich die Elektrolyte nicht ganz so eindeutig verhielten. Der anfängliche Optimismus wurde aber getrübt, weil unter MOF-Narkose letale Ausgänge beobachtet wurden. Der Grund hierfür ist in den extrem hohen Fluorid-Spiegeln zu suchen. Die F-Exkretion steigt

bis zu 4650 % an, wobei sie im Urin um 150fach höher ist als im Serum. Kritisch wird es, wenn innerhalb kurzer Zeit eine zweite MOF-Narkose durchgeführt wird, weil dann das organische Fluorid bis auf 20 000 $\mu\text{mol/l}$ ansteigen kann. Diese Tatsache ist mit einem modernen Narkotikum, das die Organfunktion so weit als möglich schonen soll, nicht vereinbar. Im Hinblick darauf, daß eine Oxalatausscheidung pro Tag bis 400 mgm auftreten und das Tubuluslumen durch Oxalatkristalle verlegt werden kann und der P_{CO_2} bis 60 Torr steigen kann, empfiehlt Desmond mit Recht nach seinem letzten Großversuch auf Methoxyfluran als Narkotikum zu verzichten.

Clearance-Bestimmungen bei MOF-Narkose (1-1.5 Vol%) in % (Dvoracek (47)).

Schwein		Post-OP	
		2 - 4 Std	4 - 7 Std
I	Urinproduktion	-54	-17
	C_{PAH}	+ 5	+21
	C_{In}	+10	+21
	FF^{n}	+ 5	- 6
II	UP	- 1	+40
	C_{PAH}	+ 2	- 2
	C_{In}	+ 8	+ 5
	FF^{n}	+ 6	+ 6
	UP	+27	+182
	C_{PAH}	+23	+10
	C_{In}	+ 5	+ 5
	FF^{n}	-13	$\pm$ 0
III	UP	+80	+140
	C_{PAH}	+19	+ 9
	C_{In}	+ 6	+10
	FF^{n}	-13	$\pm$ 0

Enfluran

Enfluran ist ein neues, seit 1963 bekanntes und erprobtes Inhalationsnarkotikum, welches farblos, nicht explosiv und halogeniert ist. Es ähnelt dem Äther in chemischer Hinsicht sehr - sein Siedepunkt liegt zwischen 56.6 und 57.7 ° C und besitzt einen Dampfdruck von 174.5 mmHg bei 20 ° C. Von Dobkin et al (42) wurde es an 700 Patienten 1968 erstmals erprobt.



Enfluran

P. O. Grandberg und Å. Wählin (64) wollten in ihrer Untersuchung feststellen, ob Enfluran die Nierenfunktion während und nach einer Narkose beeinflusst. Von besonderem Interesse ist die Natrium-Reabsorption.

Die Autoren führten ihre Untersuchungen an 11 Patienten im Alter von 27-54 Jahren durch. Die Operation dauerte zwischen 40-95 Minuten. Die Autoren prämedizierten mit Pethidin und Atropin (genaue Angaben sind nicht zu erfahren) - die Dosis war altersabhängig. Die Anästhesie wurde unter Zugabe eines Sauerstoff-Lachgas-Gemisches (2:3) durchgeführt. Die Patienten betäubte man so stark, (2-3 Vol%), daß eine Abdominalchirurgie ohne Verwendung von Muskelrelaxantien möglich war.

Vor der Narkose, am Tag der Operation, am 3. und 5. postoperativen Tag wurden die Untersuchungen jeweils im 24-Stunden Sammelurin durchgeführt. Am OP-Tag infundierten die Autoren 2 l Glucose (5.5 %) mit 80 mval/l Natrium.

Eine Beeinflussung der Natrium-Reabsorption und der renalen Konzentrationsfähigkeit während der ersten 5 postoperativen Tage konnte nicht nachgewiesen werden. Der Blutdruck sank trotz der ver-

hältnismäßig tiefen Narkose sehr gering. Am OP-Tag war die Urinproduktion auf 50 % des präoperativen Wertes gesunken. Am 3. und 5. Tage stieg zwar die 24-Stunden Urinmenge, doch die präoperativen Werte wurden nicht mehr erreicht. $C_{\text{free water}}$ war sowohl am prä- wie an den postoperativen Tagen negativ. Die endogene Kreatinin-Clearance war am OP-Tag zwar leicht vermindert, doch hatte sie sich am 3. Tag weitgehend normalisiert.

Die Natrium-Exkretion nahm von 0.8 % präoperativ auf 0.4 %, 0.2 % und 0.3 % während der weiteren Meßtag ab. Die Chlorid-Exkretion folgte der des Natrium, während die Exkretion von Kalium und Phosphat unverändert blieben.

Einschränkung der Nierenfunktion während Enfluran-Narkose (Grandberg und Wählin (63)).

	1.	2.	3.	4. postop. Tag
Urinfluß (ml/min)	0.78	0.38	0.55	0.56
C_{Kreat} (ml/min)	87.6	54.0	0.99	94.4
C_{osmol} (ml/min)	1.66	0.83	1.26	1.44
$U_{\text{osm}}/P_{\text{osm}}$	2.26	2.47	2.40	2.75
$C_{\text{free water}}$ (ml/min)	-0.88	-0.45	-0.73	-0.89
Ex-Na (mval)	0.80	0.41	0.31	0.30
Ex-Cl (mval)	0.0811	0.0376	0.287	0.0383
Ex-Phosphat (mval)	19.98	22.40	11.21	13.98
Ex-K (mval)	0.0270	0.0231	0.0275	0.0344

J. F. Arens, N. W. B. Craythorne und Dobkin (41) schlossen aus ihren Versuchsergebnissen, daß die Nierenfunktion durch Enfluran nicht beeinträchtigt wird. Die Diurese fällt nicht ab, nimmt aber auch nicht zu - eine Osmolaritätsveränderung und eine Verschiebung des Elektrolytgleichgewichts wurde nicht beobachtet. Dobkin berichtet, daß keiner seiner mit Enfluran narkotisierten Patienten eine postoperative Beeinträchtigung der Nierenfunktion erkennen ließ.

BUN-Veränderungen während einer Enfluran-Narkose. Vergleich zum Halothan und Methoxyfluran (Kimura et al).



H. Foitzik (54) teilt Ergebnisse eines Großversuchs (1971-73 in sieben europäischen Ländern an 1945 Personen) mit. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 35 Jahren.

Präoperativ, 24 und 72 Stunden nach der Narkose wurden SGOT, SGPT, LDH, die alkalische Phosphatase, Kreatinin und Harnstoff-Stickstoff im Serum überprüft.

Mit 38 % waren abdominale Eingriffe in Intubationsnarkose am häufigsten - es folgten vaskuläre, gynäkologische und Extremitäteneingriffe. Die Narkose wurde mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch eingeleitet und dauerte im Mittel 116 Minuten.

SGOT stieg innerhalb der ersten postoperativen 24 Stunden statistisch signifikant mit 25 % an. Am 2. postoperativen Tag (72 Std. danach) liegt der Wert noch weit über dem Ausgangswert, hat jedoch abfallende Tendenz.

SGPT verhält sich ähnlich der SGOT.

LDH steigt an. Nach 24 Stunden ist ein signifikanter Anstieg, nach 72 Stunden ein ebenso steiler Abfall auf den Normwert zu registrieren. Die alkalische Phosphatase nimmt innerhalb der ersten Stunden von 26 auf 24.2 mU/ml ab.

Diese Großstatistik weist in 2.8 % der Fälle eine fragliche Niereninsuffizienz auf. Man stellt pathologisch erhöhte Serumwerte von Harnstoff-N und Kreatinin fest. Im Einzelnen stiegen die Kreatininwerte im Serum von 1.2 auf 1.34 mg % signifikant an; doch konnte ein Abfall bis zum 2. postoperativen Tag ermittelt werden.

Die Harnstoff-N fiel innerhalb der ersten Stunden leicht ab und erholte sich während der nächsten Stunden wieder.

Eine Toxizität konnte in dem untersuchten Zeitraum von den Autoren nicht beschrieben werden.

Auch Stephens und Eger (124) sprechen von keiner "gravierenden" Beeinträchtigung der Nierenfunktion. In 496 Narkosen an Beagle-Hunden blieben die Nierenfunktionswerte alle im Normbereich.

Dvoracek et al (47) teilten die 12 weiblichen Yorkshire-Schweine in drei Gruppen ein. Die ersten zwei erhielten eine Narkose mit 1-1.5 Vol% bzw. 3-3.5 Vol% Enfluran, die dritte zur Kontrolle eine Methoxyfluran-Anästhesie mit 1-1.5 Vol%.

Jedem Tier wurde vor der Betäubung eine 5.5 %ige salzhaltige Glucose-Infusion infundiert (150 ml/kg/KG/24 Stunden).

RPF wurde mittels der PAH-Clearance und GFR mit Hilfe der Inulin-Clearance gemessen. Weiter bestimmten die Autoren noch die FF und die Kreatinin-Clearance - wenn auch nicht bei allen Tieren. Alle Messungen wurden 6 Stunden nach Inhalationsbeginn über eine Dauer von 6-17 Stunden durchgeführt.

Licht- und elektronenmikroskopisch konnte bei allen mit Enfluran behandelten Tieren eine Vakuolisierung der Epithelzellen des proximalen Tubulus-Systems erkannt werden.

Der folgenden Tabelle können genaue Werte entnommen werden.

-

Beeinträchtigung der Nierenfunktion nach Enfluran-Narkose
an Yorkshire Schweinen (Dvoracek et al)

Nr		Enthr. Konz.	0-1 Std.	1-3 Std.	4-5 Std.	5-6 Std.	7-8 Std.	11-14,5 Std.
2	UP			50		30	37	
	C _{PAH}	1-1.5Vol%		323		470	490	
	C _{In}			52		68	72	
	FF			0.16		0.14	0.15	
3	UP		135		48		78	
	C _{PAH}	1-1.5Vol%						
	C _{In}		62		63		65	
	FF							
4	UP		50	30				30
	C _{PAH}	1-1.5Vol%	314	450				260
	C _{In}		50	68				41
	FF		0.16	0.15				0.16
			1-2 Std.	2-4 Std.	4-7 Std.	7-9 Std.	9-12 Std.	12-17 Std.
5	UP		110	30	30			
	C _{PAH}	3-3.5Vol%	365	337	360			
	C _{In}		58	55	68			
	Kreat		45	43	52			
	FF		0.16	0.16	0.19			
6	UP		80	80	170	160		380
	C _{PAH}	3-3.5Vol%	312	395	470	400		450
	C _{In}		64	70	78	72		78
	Kreat		53	62	64	58		66
	FF		0.20	0.18	0.17	0.18		0.17
7	UP		235	60		140	210	
	C _{PAH}	3-3.5Vol%	370	470		444	468	
	C _{In}		62	74		70	71	
	Kreat		51	59		58	63	
	FF		0.17	0.16		0.16	0.15	
8	UP		200	30	95		90	
	C _{PAH}	3-3.5Vol%	370	470	448		472	
	C _{In}		54	75	71		74	
	Kreat		48	60	60		62	
	FF		0.15	0.16	0.16		0.19	

UP = Urinproduktion (ml)

Kreat = Kreatinin

Barr und Mitarbeiter (8) untersuchten verschiedene Fischer-Ratten vom Stamm 344 auf die Niereneinwirkung des Enflurans. Dazu benutzten sie 30 elf Monate alte männliche Tiere, die sie in verschiedene Gruppen einteilten. Gruppe 1 erhielt keinerlei Behandlung, Gruppe 2 wurde mit 0.25 Vol% Methoxyfluran über 90 Minuten, Gruppe 3 mit 0.5 Vol% über 180 Minuten, Gruppe 4 mit 2.5 Vol% Enfluran über 60 Minuten und Gruppe 5 mit 2.5 Vol% Enfluran über 180 Minuten narkotisiert. Bei allen Tieren achtete man auf eine Konstanterhaltung der Körpertemperatur von $37-39^{\circ}\text{C}$.

Prozentuale Beeinflussung der Nierenleistung während MOF- (II,III) und Enfluran- (IV,V) Narkose (Barr et al).

Gruppe	Urin- Volumen	Serum- Fluorid	Fluorid- Exkretion	Urin- Osmolalität	$U_{\text{osm}} V$	C_{un}
I	100	100	100	100	100	100
II	+48	+1360	+2615	-25	+10	-19
III	+91	+1888	+3152	-43	+9	-16
IV	-15	+89	+1384	-3	-18	-13
V	+50	+255	+2289	-51	-28	-9

Urin-Volumen in ml/die

Serum-Fluorid in $\mu\text{mol}/24\text{ Std.}$

Fluorid-Exkretion in $\mu\text{mol}/\text{die}$

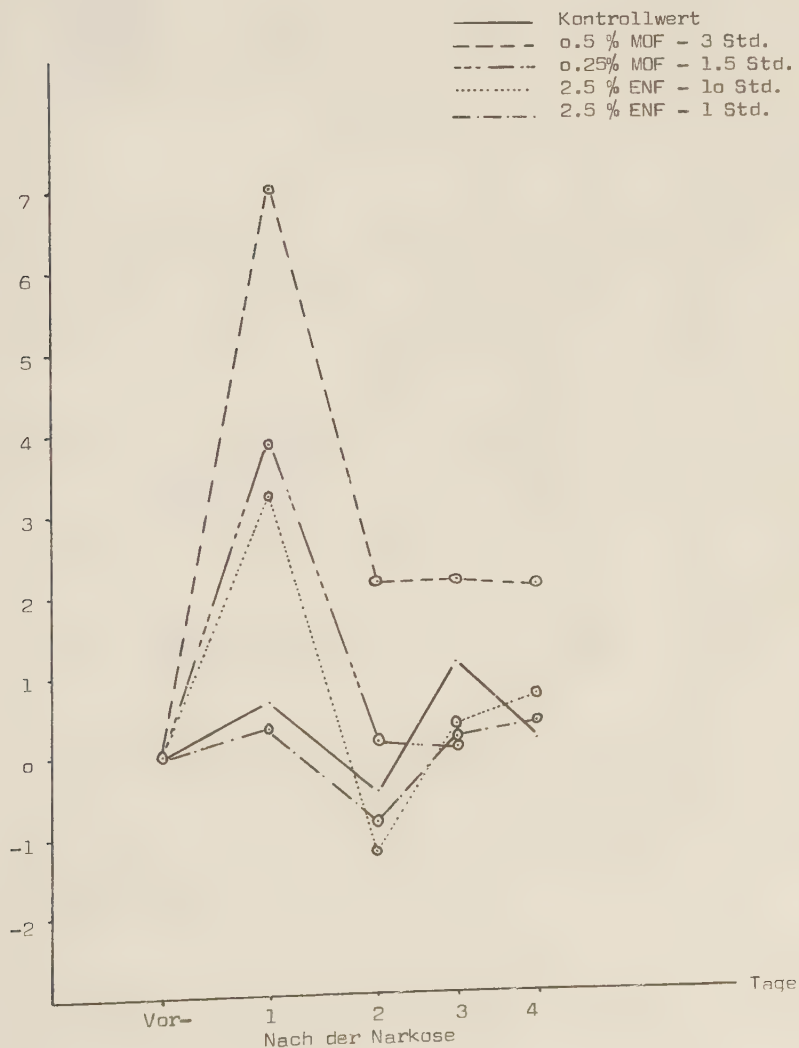
Urin/Osmolalität in mosmol/kg

C_{un} = Clearance Harnstoff

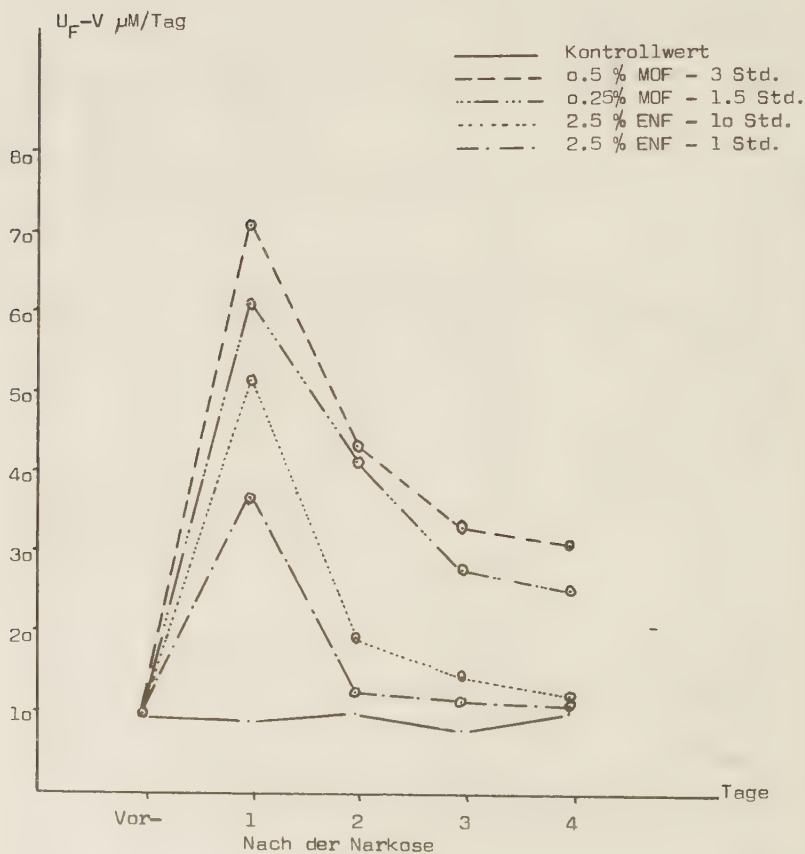
Eine abschließende Beurteilung des Enfluran ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich, weil Ergebnisse von genügenden Großversuchen, bei denen alle geforderten Bedingungen erfüllt werden, noch nicht vorliegen, obwohl das Enfluran heute schon in sehr vielen kleinen Häusern mit großem Erfolg eingesetzt wird. Es sieht so aus, als ob das Enfluran ein vielversprechendes Narkotikum werden wird. Die vorliegenden Forschungsergebnisse schließen eine nennenswerte Beeinträchtigung der Nierenfunktion aus, negativ sind allein die ätherähnlichen Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen und Krämpfe, die aber bei guter Prämedikation und vorsichtiger Dosierung in Schranken gehalten werden können.

Veränderungen der täglichen Urinmenge. Der Anstieg nach 2.5 % ENF für 10 Stunden und nach 0.25 % MOF für 1.5 Stunden waren ähnlich (Barr et al)

Veränderung
d. Urin-Volumen

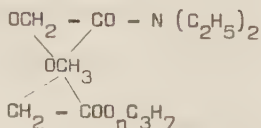


Tägliche Fluorid-Exkretion. Vier Stunden nach der Narkose war der Fluoridspiegel nach MOF-Gabe immernoch stark erhöht, während nach ENF-Gabe die Werte rasch zum KW zurückgingen (Barr et al)



Propanidid

Propanidid ist ein 3-methoxy-4 (N, N-diäthylcarbamoyl-methoxy)-phenyl-essigsäure-n-propylester (56)



Propanidid

Für die Narkose am Menschen benötigt man Dosen in Höhe von 7-10 mg/kg. H. P. Harrfeld (in 71) und P. Pietrobono et al (99) empfehlen vor der Narkose mit Propanidid nicht zu prämedizieren, während Frey (71) beim Erwarten starker Schmerzen Atropin und Pethidin appliziert - eine Bradycardie kann verhindert werden.

Der vorübergehende Blutdruckabfall (wenige Minuten) ist wohl die Ursache für die auftretende Hyperventilation. Beim Hund kommt es zusätzlich zu einer massiven Histamin-Ausschüttung. Diese Tiere können nicht als Versuchstiere herangezogen werden (der RR sank nach Applikation von 5 mg/kg/KG auf 60 mm Hg ab).

Gerade wegen der besonderen Nierenempfindlichkeit zogen Horatz et al (71) den Hund zur Testung des Propanidid heran.

Mit 40 mg/kg wurde absichtlich eine Überdosis appliziert. Die Tiere narkotisierte man an drei aufeinanderfolgenden Tagen zweimal pro Tag, anschließend wurden sie mit einer Überdosis getötet. Die makroskopisch unauffälligen Nieren zeigten bei der histologischen Untersuchung den Befund einer ascendierenden Nephritis, aber keine Chromoproteincylinder.

Bei Versuchen an Ratten wurde Propanidid in Dosen von 20-40 mg/kg gut toleriert - erst bei Dosen von 400 mg/kg sank die GFR relativ mehr als die ERPF und FF. Nach einer Propanidid-Narkose war die

Diurese kurzfristig eingeschränkt, die Ausscheidungsgeschwindigkeit konnte in keine eindeutige Beziehung zur verabreichten Dosis gebracht werden.

Einfluß des Propanidid auf die Nierenfunktion (Horatz et al)

Dosis	Harnbefund	Histologie
200 mg/kg 2 Std.	Eiweiß: $\emptyset$ Benzidin: $\emptyset$ wenig Leukos	Einzelne Chromo- protein- und
380 mg/kg % Std.	Eiweiß: Trübe Benzidin: $\emptyset$ vereinzelt Erys	Eiweiß-Zylinder
400 mg/kg	Eiweiß: $\emptyset$ Benzidin: $\emptyset$ wenig Leukos	

Bei Nierenfunktionsprüfungen, die von J. van de Wallen (in 71) 1965 angestellt wurden, konnten keine nachteiligen Folgen festgestellt werden. Fünfunddreißig Patienten wurde 5 %iges Propanidid gegeben, bei den Untersuchungen am 1. und 3. postoperativen Tag blieben außer den Urinbefunden (Zucker, Eiweiß, Sedimente) die Harnstoff-Inulin in PAH-Clearance im Normalbereich (genaue Werte liegen nicht vor).

K. Bihler (89) verglich die anästhesiebedingten Veränderungen mit DHB, Fentanyl und Halothan. Dabei wurde die Nierenfunktion bei den mit Propanidid narkotisierten Patienten am wenigsten beeinflusst. Acht Probanden erhielten 1.25-2.5 mg/kg Propanidid und wurden daraufhin untersucht: PAH-Clearance, GFR, die Urinausscheidung, Na-Serum-Konzentration und die K-, Ca- und Phosphor-Serum-Konzentration.

Die PAH-Clearance sank um 10 %, GFR um 15 %, die FF nur unwesentlich. Bei 6 Patienten erhöhte sich die Urinausscheidung, bei einem war sie reduziert. Die Elektrolytkonzentration im Serum ging zurück, während Phosphor konstant blieb. Die renale Natrium-Exkretion stieg an, die des Kalium sank. Phosphor war renal vermindert, das Calcium nahm zu. - Bei der Anwendung von 35 mg/kg fanden die Autoren keine reversiblen oder irreversiblen Schäden.

Ketamine

"Komplette" Analgesie verbunden mit oberflächlichem Schlaf erkennt man bei der Narkose mit Ketaminen. Verzichtet man auf eine Prämedikation, bleiben die Schutzreflexe erhalten - trotzdem muß auf die Freihaltung der Atemwege geachtet werden! Die normale Dosis liegt bei 1.5 bis 2.0 mg/kg/KG.

Ketamine weisen einen stimulierenden Effekt auf - so steigt der RR innerhalb kurzer Zeit um 26 %, die Herzfrequenz nimmt um 38 % zu, das HZV (Herzzeitvolumen) erhöht sich um 74 %. Der periphere Widerstand sinkt um 26 %. Böhmeit und Henschel (20) sprechen sogar von 160 %. Bei einer eventuell stattfindenden Überdosierung steigt die Beeinträchtigung nicht.

Eine Störung der Nierenfunktion konnte sowohl bei einmaliger als auch bei mehrmaliger Applikation nicht festgestellt werden - die Verträglichkeit wird als gut bezeichnet (57) (genauere Meßergebnisse liegen mal wieder leider nicht vor!).

P. Davis (98) untersuchte den Stoffwechselkreislauf des Ketamines (Ketanest). Er fand, daß beim Abbau vier Metabolite entstehen, die im Urin nachweisbar sind. Beim Stoffwechsel entsteht freies Amin durch Demethylierung (= Metaboli I), außerdem ein Cyclohexen-Derivat (= Metaboli II). Der dritte Metabolit ist ein Zwischenprodukt mit einer Hydroxylgruppe am alpha-Kohlenstoff des Cyclohexanonringes und letztlich ein beta-Hydroxy-Derivat.

K. Bihler (14) glaubt, daß Ketaminanwendung besonders im hohen Alter angebracht sei. Er überprüfte 15 Patienten im Durchschnittsalter von 66 Jahren, bei denen bereits eine Nierenfunktionsbeeinträchtigung vorlag, die Wirkung des Ketanest auf die Urinausscheidung, die GFR und den BRPF.

Bei sichergestellter, ausreichender Diurese wurde den Patienten 2 mg/kg/KG Ketanest appliziert. In Abständen von jeweils 20 Minuten wurden viermal Messungen vorgenommen.

Der Blutdruck stieg während der ersten Periode signifikant an, sank bis zum Ende der dritten Periode, blieb aber trotzdem über dem Kontrollwert. Die Pulsfrequenz stieg ebenfalls, doch nicht in ganz analogem Maße.

Die Urinausscheidung stieg bei sieben Patienten in der ersten Periode ab, während sie bei acht Patienten fiel. Nach der dritten Phase war eine durchschnittliche Abnahme von 40 % zu vermerken. Nach der vierten Phase war die Urinausscheidung immernoch um 28 % vermindert. Während der ersten Periode stieg die GFR bei 11 Patienten an, bei 4 fiel sie - durchschnittlich blieb sie jedoch in Höhe des Kontrollwertes. Ein kontinuierlicher Rückgang der GFR wurde während der folgenden Periode vermerkt - am Ende der letzten lag der Wert 26 % unter dem des Kontrollwertes.

ERPF ging während der ersten Periode um 8 % zurück - in den folgenden Phasen schwankte der Wert in diesem Bereich.

H. Kassel empfiehlt (73) die Ketanest-Narkose wegen der geringen Toxizität auch bei Patienten mit einer Urämie - damit wird die Aussage von Frey et al (57) bekräftigt, die den Ketaminen eine nicht toxische Wirkung auf die parenchymatösen Organe zusprach.

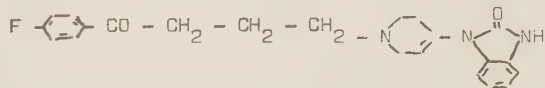
Neuroleptanalgesie

Von de Castro und P. Mundeleer wurde die Neuroleptanalgesie (NLA) 1959 eingeführt - Allgemeinanästhesien können bei Verzicht auf Inhalations-Narkotika durch Kombination von einem Neuroleptikum und einem Analgetikum durchgeführt werden. Heute handelt es sich meistens um Fentanyl und Dehydrobenzperidol (DHB).

Fentanyl: - ist ein 1-(2'-Phenyläthyl)-4-(N-propionyl-anilino) piperidin. Die sehr starke morphinartige Wirkung bewirkt eine Lähmung des Atemzentrums - eine künstliche Beatmung ist also erforderlich. 0.2-0.3 mg erzeugen beim Erwachsenen eine völlige Analgesie - es weist auch heute noch die schnellste, stärkste und flüchtigste Wirkung auf.



Dehydrobenzperidol: - ist ein 1-3'-(4-Fluor-benzoyl)-propyl-4-(2''-oxo-1'''-benzimidazoliny)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin. Nach i.v. Applikation muß mit einem plötzlichen RR-Abfall gerechnet werden.



Die Vorteile einer Neuroleptanalgesie liegen in der sehr geringen Allgemeintoxizität, in der schnellen und vollständigen Reversibilität, der stabilen Herz- und Kreislaufsituation und dem Vorhandensein bedeutender Antagonisten.

R. Frey (57) erwähnt - ohne nähere Angaben zu machen - daß die Nierenfunktion nicht negativ beeinflusst wird - ja, sie soll sogar gefördert werden. Bei Verwendung von DHB nimmt die Durchblutung der A. renalis deutlich zu. Eine Beeinträchtigung der Elektrolyt- und des Säure-Base-Haushaltes fand nicht statt.

Im Allgemeinen wird die NLA durch die Zugabe eines Lachgas-Sauerstoff-Gemisches (3:1) ergänzt - dies reicht für eine oberflächliche Narkose aus (in Verbindungen mit Halothan kann es jedoch zu starken Beeinträchtigungen der Nierenfunktion kommen).

Kaczmarczyk et al (in 68) untersuchten Teilfunktionen der Niere bei Wistar-Ratten (250-300 g) unter DHB-Einwirkung. Hier konnte ein Abfall des arteriellen Mitteldrucks von 25-40 % vermerkt werden. Die Herzfrequenz nahm ebenfalls ab. GFR sank um etwa 30 % - der Kontrollwert war jedoch nach 60 Minuten wieder erreicht. Weiterhin fielen Natrium-Exkretion um 30 %, Kalium-Exkretion um 16 % - der Harnstoffspiegel stieg um 4 %.

Császár et al (in 67) geben ihre Untersuchungen in der folgenden Tabelle wieder - es handelt sich um prozentuale Durchschnittswerte von 38 Patienten.

Prozentuale Beeinträchtigung der Nierenfunktion unter NLA (Császár)

	Diurese	C _{end. Kreat.}	Serum Kreat.	Harn- Kreat.
Vor d. Narkose	100	100	100	100
Während d. OP	-60	-35	+ 9	+74
4 Std. danach	-59	-21	+ 0	+89
2-3 Tage danach	+13	- 6	-10	- 2

Vergleich der Nierenfunktionsbeeinträchtigung: Halothan/NLA (in %)!

Art d. Narkose	Diurese	C _{end. Kreat.}	Serum-Kreat.
Halothan/N ₂ O	-85	-40	+55
NLA	-59	-34	+ 9

Die früher im Zusammenhang mit Halothan und MOF genannten Autoren M. H. Nadjmabadi und K. Huse (93) untersuchten auch die Nierenfunktion unter NLA - sie führten die Messungen der Nierendurchblutung mittels der PAH-Konzentration im Blut durch, wobei sie der HWZ-Methode gegenüber der Clearance-Bestimmung den Vorzug gaben.

Sieben gesunde Versuchspersonen wurden 1 Stunde vor Narkose-Beginn mit 2 ml Thalamonal (Fentanyl: DHB = 50 : 1) und 0.01 mg/kg/KG Atropin i.m. prämediziert. Eingeleitet wurde die Narkose mit 5 mg DHB in Laevulose-Lösung und zwar so lange, bis die anfängliche hypotensive Kreislaufreaktion wieder behoben war (Gesamtmenge von DHB lag bei 15-25 mg), dann wurde sie mit 0.3 mg Fentanyl in 250 ml Laevulose weitergeführt. Ein Lachgas-Sauerstoff-Gemisch (1:1) ließ man die Patienten inhalieren bis der Lidreflex erlosch. Die Narkose wurde mit demselben Gemisch unter üblicher Kontrolle fortgeführt. Die mittlere PAH-HWZ stieg von 16.47 Min. auf 17.41 Min. - es fand also eine Verminderung der Nierendurchblutung von etwa 6 % statt. Die Urinausscheidung fiel von durchschnittlich 2.5 auf 2.1 ml/min während der Narkose.

Bemerkenswert sind diese nur wenig von der Norm abweichenden Werte. Bedingt durch die gering dosierten DHB-Gaben kommt es zu einem Abfall der Nierendurchblutung. Ihre Wirkung ist entgegengesetzt der depressorischen des Fentanyl. Im Vergleich mit Halothan und MOF ist die Einschränkung der Nierenfunktion bei Neuroleptanalgesie am geringsten.

K. Bihler (14) untersuchte bei 15 Patienten (9 Männer/6 Frauen - im Alter zwischen 25 und 61 Jahren) den Einfluß der Neuroleptanalgesie auf die Nierenfunktion. Zwei Tage vor der OP bestimmte der Autor die $C_{\text{end. Kreat.}}$ (= Kontrollwert). Die postoperativen Werte wurden aus dem 24-Stunden-Sammelurin bestimmt.

Zwei Gruppen ließen sich unterscheiden - Gruppe I bestand aus 11 Patienten - bei ihnen fiel die GFR signifikant um 23 % während der OP und innerhalb der ersten postoperativen Stunden. Bei den restlichen 4 Patienten - Gruppe II - fand man am OP-Tag einen signifikanten Anstieg von 41 %, aus deren Ursache die Beseitigung einer mechanischen Abflußbehinderung im Harnwegsystem verantwortlich gemacht werden muß.

Am ersten postoperativen Tag sank die GFR der Gruppe II um weitere 4 %, stieg dann aber am 2. Tag auf 90 % des Kontrollwertes an.

H. Auerberg (3) ermittelte den Einfluß der Neuroleptanalgesie auf die Nierenfunktion an 10 nierengesunden Probanden im Alter zwischen 17 und 30 Jahren. Die Oberschenkelosteomie dauerte 30-60 Minuten, die Narkosedauer betrug durchschnittlich 80 Minuten.

Die Patienten wurden mit 1.5 bis 2.5 ml Thalamonal 30-45 Minuten vor Narkosebeginn prämediziert. Die Autoren bestimmten UFR, GFR, RPF mittels der INULIN- und PAH-Clearance.

Die Urinausscheidung (UFR) sank in allen Fällen - bei einigen Patienten um 51 %, bei wenigen nur um 5 %. Die GFR fiel im Durchschnitt 21 %, RPF zwischen 5 und 35 %.

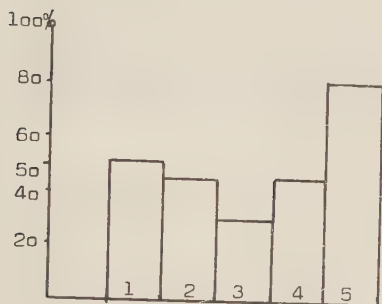
Die Autoren kamen zu folgendem Schluß:

1. Eine NLA beeinträchtigt reversibel und in mäßigem Grad die Funktion der normalen Niere.
2. Die Beeinträchtigung ist relativ gering.

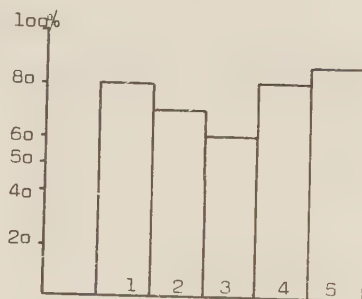
In einem 1968 in Krakow stattgefundenem Symposium, fand der Autor Pamietnik (95) heraus, daß ein erheblicher Blutdruckabfall bei Hypertonikern erkannt wurde. Die Nierenpartialfunktion wurde mittels der Inulin- und PAH-Säure-Clearance untersucht. Zehn nierengesunde Patienten standen dem Autor zur Verfügung. Die GFR sank um durchschnittlich 19 %, RPF um durchschnittlich 25 % und UFR um ca. 22 %.

Zazar et al (in 95) berichten von 38 jüngeren Patienten, bei denen die GFR gemessen wurde - mittels der $C_{\text{end. Kreat.}}$. Die GFR sank durchschnittlich um 34 %, die Urinausscheidung sogar um 60 %.

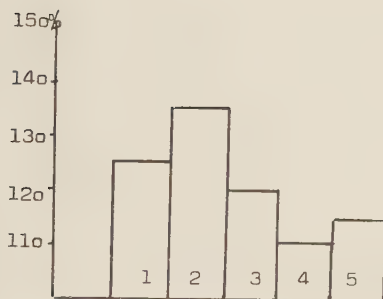
- 1 = Äther (Burnett et al - 8 Pat.)
- 2 = Cyclopropan (Burnett et al - 7 Pat.)
- 3 = Halothan (Mazze et al - 6 Pat.)
- 4 = MOF (Auerberg u. Heinrich-10 Pat.)
- 5 = NLA (Auerberg - 10 Pat.)



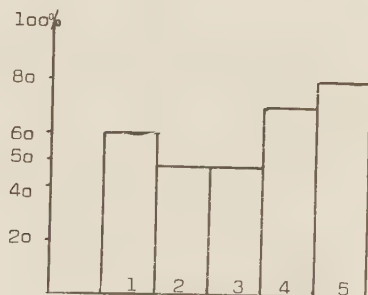
Urinausscheidung



GFR



RPF



FF

Periduralanästhesie

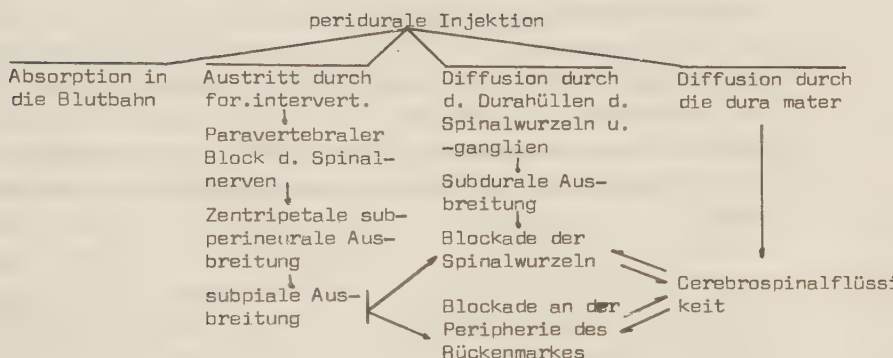
Um eine Blockade von Spinalnerven zu bewirken, wird ein Lokalanästhetikum in den Raum zwischen Dura und der inneren Auskleidung des Wirbelkanals injiziert. (Exakt spricht man von Periduralanästhesie, wenn die Punktionskanüle zwischen zwei Dornfortsätzen im Bereich der Wirbelsäule einsticht.)

M. F. Cathelin (27) beschreibt als erster über die Anwendung des Periduralraumes zur Narkose, doch konnte er, da ihm nur Cocain zur Verfügung stand und dies zu toxisch ist, keine Operationen durchführen. Erst als das Procain auf den Markt kam, gelangten die ersten Berichte aus Amerika nach Europa. Lundy (88) kombinierte 1935 die caudale Narkose mit der Blockade der sacralnerven durch die Foramina sacr. post.

Schon vor geraumer Zeit wurde der Wirkungsmechanismus diskutiert. Dogliotti (44) meinte, der Spinalnerv, der vom sehr dünnen Perineurium umgeben ist, sei der Hauptangriffspunkt - also sei die Periduralanästhesie eine bilaterale, multiple Paravertebralanästhesie. Später fand man jedoch, daß die Blockade von der Menge der gegebenen Anästhetika abhängig ist - damit war die Theorie von Dogliotti überholt. H. Frey und K. Soehring (58) sehen in der Periduralanästhesie eine verzögerte Spinalanästhesie, da die Lokalanästhetika in den Liquor diffundieren.

"Man muß also annehmen, daß die peridurale Anästhesie die Folge eines sehr komplexen Vorganges ist, bei dem das Lokalanästhetikum nicht in einer bestimmten Zone, sondern an mehreren Stellen seine Wirkung ausübt" (57).

Verteilung einer periduralen Injektion (P.R.Bromage (22)).



Bei der Peridural- und Spinalanästhesie ist die Reihenfolge der Ausschaltung der autonomen, sensiblen und motorischen Fasern dieselbe, jedoch ist die Wirkung viel langsamer bei der Periduralanästhesie - das Wirkungsmaximum tritt beim Lidocain, Mepivacain und beim Prilocain nach 20 Minuten ein.

Bei der Narkose werden die Rami communicantes und die Ganglien des Grenzstranges betroffen, so daß es zu einer Lähmung der Vasoconstrictoren der dazugehörigen Segmente kommt - eine Hypotonie ist die Folge, da der arterielle und venöse Gefäßbereich dilatiert wird.

K. Bihler et al (17) untersuchten die Nierenfunktion bei 10 Männern im Alter zwischen 53 und 74 Jahren. Die Patienten mußten sich einem transurethralen Eingriff unterziehen. Vier Clearance-Perioden à 20 Minuten wurden bei jedem Patienten durchgeführt. Um eine ausreichende Diurese zu gewährleisten, wurde für die Dauer der Untersuchungen 1000 ml Ringerlösung bei gleichbleibender Tropfeinstellung i.v. gegeben.

Es wurden 20-25 ml einer 2 %igen epinephrinhaltigen Prilocainlösung in Höhe von Th_{12}/L_1 oder L_1/L_2 in den Periduralraum injiziert. Der Blutdruck fiel während der Narkose um 10-30 mm Hg. Während einer Zeitspanne von 20-40 Minuten nach Beginn der Narkose fiel die Urinausscheidung bei 5 Patienten, bei 4 stieg sie an, bei einem blieb sie in Höhe des Ausgangswertes. Im Durchschnitt sank sie jedoch um 32 %. Nach dem 4. Zeitabschnitt stieg die Urinausscheidung bei 5 Patienten über den Kontrollwert, bei 5 Patienten fiel sie ab. Durchschnittlich blieb sie noch 10 % unter dem KW.

Im 3. Zeitabschnitt nahm die KFR bei 4 Patienten ab, bei den anderen konnte kein wesentlicher Abfall erkannt werden. Durchschnittlich war ein Rückgang von 18 % zu vermerken. Im letzten Abschnitt wurde der KW nahezu wieder erreicht.

Wengleich die ERPF beim ersten Untersuchungsgang im Gesamtergebnis kaum verändert war, stieg sie bei 7 minimal an, bei 3 Patienten konnte eine Abnahme verzeichnet werden. Bei der letzten Kontrolle

dieser Werte war bei vier ein Überschreiten der Kontrollwerte zu verzeichnen, zwei lagen darunter. Insgesamt betrug der Anstieg 9.2 % über dem KW.

Kennedy et al (78) untersuchten die Hämodynamik während der Peridural-Narkose an 20 Patienten im Alter von 21-45 Jahren mit 2 %igem Lidocain. Die Patienten wurden nicht prämediziert.

Die Nieren-Clearance wurde mit ^{57}Co -cyanocobalamin und ^{125}I -Hippuran gemessen. Jeder Patient erhielt 5000 μg des cyanocobalamins 15-20 Minuten vor der Bestimmung, um so eine Sättigung der Bindungsstellen des Cyanocobalamins zu bewirken. Ein Viertel einer Lösung (5000 μg stabiles Cyanocobalamin, 0.015 Microcurie ^{57}Co -cyanocobalamin und 0.3 Microcurie ^{125}I -Hippuran) wurden als Grundierung injiziert - die restlichen dreiviertel mit einer Infusionslösung (350 ml physiologische Kochsalzlösung) appliziert (1 ml/min). Mannitol (5 % in 0.3 %iger Natriumchlorid-Lösung - 10 ml/min -) wurde i.v. verabreicht, um eine Diurese von 8-12 ml/min aufrecht zu erhalten.

Nach 30-45-minütiger Pause fand die Clearance-Bestimmung dreimal in jeweils 15-minütigen Abständen statt.

Nach den Kontrollmessungen führte man einen Periduralblock - (Gruppe I = 10 Patienten) mit 16-20 ml 2 %iger Lidocain-Hydrochlorid-Lösung durch (Menge der Dosis war abhängig von der Größe der Patienten).

Den restlichen 10 Patienten injizierten die Autoren ein Gemisch aus dem Lokalanästhetikum und Epinephrin (1:200.000, 80-100 μg) - wonach die Clearance-Bestimmungen alle 15 Minuten bis zum Verschwinden der Haut-Analgesie durchgeführt wurden. (Der Block hielt bei Gruppe I 2-3 Stunden, bei Gruppe II 2-3.5 Stunden an).

Einzelne Werte sind der Tabelle zu entnehmen.

Prozentuale Beeinflussung d. Nierenfunktion bei Periduralanästhesie (78)

Gruppe	Zeit Std.	RR	Puls	GFR	ERPF	RAV	ERBF
1	0.5	- 3.4	-17.8	- 8.4	- 2.4	+11.5	- 1.5
2		-20.8	-56.5	- 9.4	- 4.6	+ 2.8	- 2.5
1	0.75	- 3.9	-12.2	- 6.6	- 1.6	+ 6.4	- 1.0
2		-18.8	-52.3	- 5.3	- 2.4	- 5.2	- 1.5
1	1	- 3.5	-10	- 7.8	- 0.6	+ 1	- 0.4
2		-16.1	-55.4	- 6.0	- 0.6	-18.4	- 0.3
1	1.25	- 0.3	- 4.4	- 4.9	- 1.3	+ 8.8	- 0.9
2		-15.3	-57	-10	- 0.5	- 5.7	- 0.8
1	1.5	+ 1.2	+ 3.3	- 2.6	- 0.3	+ 5.2	- 0.3
2		-13.4	- 3.6	- 6.9	+ 0.6	-10.4	- 0.1
1	1.75	+ 2.5	- 5.5	- 6.0	- 0.8	+ 8.4	- 0.7
2		- 9.8	-14	- 9.7	+ 0.8	-10.1	+ 0.02
1	2	+ 3.3	- 2.2	- 6.6	- 1.2	+14.0	- 1.0
2		- 6.9	-12.3	- 3.5	+ 0.85	- 5.9	- 0.1
1	2.25	+ 4.3	-10	- 4.1	+ 0.1	+ 5.8	- 0.1
2		- 3.3	-10.7	- 7.4	+ 0.7	+ 1.3	- 0.2
1	2.5	+ 9.9	-28.9	- 0.4	+ 0.8	+ 7.6	+ 0.4
2		+ 0.6	- 6.1	- 6.1	+ 0.2	+ 4.9	- 0.2
1	2.75	+10.2	-24.2	- 5.9	- 1.2	+13.6	- 0.9
2		+ 3.9	-46.1	- 1.7	- 0.7	+20.3	- 0.9
1	3	+ 8.7	-13.3	- 0.3	- 0.2	+13.5	- 0.4
2		+ 5.5	+ 3	- 4.7	- 0.3	+17.3	- 0.8
2	3.5	+ 6.9	-33.8	- 1.7	- 0.8	+13.0	- 1.4

2 = Gruppe mit Epinephrin

1 = Gruppe ohne Epinephrin

Spinalanästhesie

Erstmals wurde die Spinalanästhesie 1898 von Bier beim Menschen zur operativen Schmerzausschaltung ausgeführt, doch ist diese Form der Narkose erst in den letzten Jahren weiter ausgefeilt worden, da es jetzt erst gelang, gute und wenig toxische Medikamente zu entwickeln. Dabei ist die Wahl eines Präparates von folgenden Parametern abhängig:

1. Örtliche Verträglichkeit
2. Latenzzeit
3. Wirkungsdauer
4. Wirkungsstärke
5. Toxizität

Bei den Spinalanästhetika handelt es sich entweder um Ester (sie werden von den Esterasen gespalten) oder um Amide, deren Moleküle stabiler sind (sie werden in der Leber gespalten). Zu den ersten gehören: Procain, 2-Chlorprocain und das Tetracain, während Cinchocain, Lidocain und Mepivacain zu den Amiden gezählt wird.

Procain: langsamer Wirkungseintritt und kurze (1 Std.) Wirkungsdauer. Geringe Toxizität.

Chlorprocain: hat von allen die geringste Toxizität, kurze Latenzzeit, wird viermal so schnell wie Procain abgebaut. Wirkungsdauer etwa 40-50 Minuten

Tetracain: Wirkung etwa 10 x stärker als Procain, relativ toxisch, längere Latenz- und so auch Wirkungszeit (2 Std.)

Cinchocain: lange Latenz- also auch lange Wirkungszeit (2-3 Std.) Toxizität ist größer als beim Tetracain.

Lidocain: Große Diffusionskraft, kurze Latenzzeit. Etwa 2-4mal so stark wirksam wie Procain, jedoch nahezu nicht toxisch. Wirkungsdauer 1-1.5 Std.

Mepivacain: Einziges Narkotikum mit vasoconstrictorischer Wirkung. Längere Latenzzeit, als auch herausgezogene Wirkungsdauer (1.5-2.5 Std.)

Der größte Teil der Anästhetika wird sehr schnell von den weichen Hirnhäuten und den Venenplexus absorbiert und unverändert - als Abbauprodukte über Niere, Leber oder Plexus chorioideus ausgeschieden. Gelegentlich kann es zur temporären Dysfunktion der Harnblase kommen (57).

Smith et al (117) berichten von keinen auffallenden Veränderungen der GFR und des RPF während einer Spinalanästhesie in Höhe von Th₂/Th₄. Der arterielle Blutdruck fiel um 14 % ab.

Assali et al (2) erwähnten einen deutlichen Rückgang der GFR und RPF bei der Anästhesie in Höhe von C₄/Th₂, ebenso nehmen Urinfluß und Osmolarität ab. In ihren Untersuchungen fiel RPF stark, die PAH-Clearance erreichte jedoch 30 Minuten nach dem Injizieren des Mittels den Kontrollwert wieder. Eine Veränderung der FF konnte nicht festgestellt werden. GFR sank direkt nach der Injektion, erreichte ebenfalls 30 Minuten danach den Kontrollwert wieder.

Die Natrium-Werte und Chlorid-Werte nahmen nahezu im gleichen Maße ab. Kalium stieg an.

A. C. Corcoran et al (32) berichtet von einer 10 %igen Abnahme der GFR bei gesunden Personen. Der arterielle Blutdruck ist dabei auf 84 mm Hg reduziert. Die Ursache wird in der renalen Dilatation, d.h. in der Abnahme des renalen Widerstandes angenommen. Bei Hochdruckpatienten kann bei Spinalanästhesie der Blutdruck bis 20 % abfallen. Bei den gleichen Patienten steigt der RBF, GFR sinkt leicht.

Kennedy et al (77) untersuchten 1970 die Wirkung der Spinalanästhetika auf die Nierenfunktion. Dazu zogen sie 20 männliche, gesunde Freiwillige im Alter von 21-42 Jahren heran.

Die Clearance-Bestimmungen wurden mittels des ⁵⁷Co-cyanocobalamins und des ¹²⁵I-Hippuran bestimmt - und zwar erhielt jeder Patient 5000 g des stabilen Cyanocobalamins ungefähr 15-20 Minuten vor dem Experiment, um eine Sättigung der Bindungsstellen hervorzurufen.

Ein Viertel einer Lösung (5000 g stabiles Cynocobalamin, 0.015 Microcurie ^{57}Co -cyanocobalamin und 0.3 Microcurie des ^{125}I -Hiopuran/kg/KG) wurden als Grundierung injiziert. Die restlich 3/4 der Lösung gab man 350 ml normaler Salzlösung hinzu. Diese Infusion (1 ml/min) wurde den Patienten nun verabreicht. Weiterhin erhielten die Freiwilligen eine 5 %ige Mannitol-Lösung in 0.3 % NaCl und zwar so viel (10 ml/min), daß eine spontane Diurese von 8-12 ml/min gewährleistet war.

Nach 30-45 minütiger Pause begannen die Autoren mit den Kontrollbestimmungen der Clearance (insgesamt drei in 15 Min. Abstand). Erst jetzt folgte die Spinalanästhesie mit 5 %igem Lidocain (38-50 mg) in 7.5 % Glucose-Lösung - ohne Epinephrin. Alle 15 Minuten erfolgte das Messen der zu bestimmenden Parameter wie: RR, Puls, GFR, ERPF, EABF und RVR.

Prozentuale Beeinträchtigung der Nierenfunktion während
 "hoher" Spinal-Anästhesie (Kennedy et al (77)).

Zeit Std.	RR	Puls	GFR	ERPF	ERBF	AVR
0.25	-17.9	+ 6.7	- 5.4	- 0.30	- 0.33	-14.0
0.5	-17.3	- 7.8	- 9.8	- 0.35	- 0.48	-12.1
0.75	-13.2	-12.3	-10	- 1.1	- 0.92	- 2.7
1	- 6.1	-13.1	- 8.3	- 0.89	- 0.87	+ 5.9
1.25	- 0.5	- 7.3	- 4.0	+ 0.3	- 0.29	+ 4.0
1.5	+ 0.5	- 3.4	- 3.6	- 0.08	- 0.50	+ 3.7
1.75	+ 2.5	- 0.7	- 2.4	- 1.45	- 1.14	+16

Abschließend will ich in einer Zusammenfassung die markanten Eigenschaften der derzeit im Gebrauch befindlichen Narkotika auf die Nierenfunktion herausstellen und dabei den Versuch machen, diese in eine gewisse Rangfolge zu bringen.

Zusammenfassung

Bei einer Äther-Narkose liegen die Verhältnisse so, daß die GFR, RBF und RPF mäßig, die FF indessen stark steigt. Das Urinvolumen ist um die Hälfte eingeschränkt. Die Natrium-Exkretion nimmt signifikant ab. Doch muß bemerkt werden, daß Äther wegen seiner toxischen Wirkung auf die Leberzellen als Narkotikum erheblich an Bedeutung verloren hat, obwohl es bei nur einseitiger Beurteilung seiner Wirkung auf die Nierenfunktion sehr gut abschließen würde. Das Äther wird, trotz modernster Narkosetechniken und geringer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, wegen seiner unangenehmen Wirkung in der Aufwach-Phase mit Krämpfen, Übelkeit und Erbrechen und der damit verbundenen Gefahr für die frisch versorgte Wunde in den letzten Jahren weitgehend verlassen.

Die Auswirkung des Chloroforms auf die Nierenfunktion wird widersprüchlich beurteilt. Erwähnt muß werden, daß nach Chloroform-Narkose Zellnekrosen nachgewiesen werden konnten. Der Nierenausscheidungsindex lag bei über der Hälfte der Patienten unter 200. Wegen seiner geringen Toleranzbreite hat das Chloroform jedoch schon seit langem noch mehr an Bedeutung verloren, als das Äther.

Zum Cyclopropan ist zu sagen, daß RBF und das Urinvolumen stärker als während einer Äther-Narkose sinken, FF steigt stärker an. Bei der Einschätzung der Elektrolytveränderung äußern sich Habib und Deutsch unterschiedlich. Ersterer kam zu einem verhältnismäßig guten Ergebnis, während letzterer auf Grund der nachgewiesenen Elektrolytveränderungen auf die starke Toxizität schließt.

Bei den Inhalationsnarkotika dürfte das Halothan weltweit am beliebtesten sein. Es liegen deshalb auch die meisten Veröffentlichungen vor. Seine positive Bedeutung ergibt sich besonders aus folgenden Punkten. Bei niedrigen Halothan-Konzentrationen unter 1.3 Vol% sinkt die GFR weniger als beim Äther - selbst wenn die Konzentrationen höher liegen, ist die Beeinflussung geringer als beim Äther. RBF, APF und ERPF verhalten sich analog. Selbst die FF steigt nur gering. Weniger günstig im Vergleich zum Äther ist, daß das Urinvolumen signifikant abnimmt, ebenfalls die Elektrolyt-Exkretion, die bis zu 80 % sistieren kann. Oxalat-Kristalle finden sich bis zu 43 % der Fälle, doch sind die daraus resultierenden Folgeerscheinungen nicht so schwerwiegend wie beim Methoxyfluran. Die Begründung ist darin zu suchen, daß die mittleren Serum-Spiegel des organischen Fluorids 4.74 mol/l betrugen, die endogene Kreatinin-Clearance sank um 37 %. Erstaunlich ist, daß durch eine präventiv gegebene Mannitol-Gabe die Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht nur verhindert, sondern sogar eine Verbesserung erreicht werden kann. Die GFR steigt bis zu 50 % an. Bei 19 % der Patienten: Nierenausscheidungsindex unter 200. Man fand, daß die herkömmliche Messung der Inulin- und PAH-Clearance ungenau ist. Dost hat 1949 eine verbesserte Methode angegeben, die von Nadjmabadi in jüngster Zeit in einem Großversuch bestätigt wurde. Die Messungen sind von der Urinausscheidung unabhängig - und diese sinkt ja besonders stark beim Halothan. -

Die Meinung ist heute einheitlich geworden, daß die Beurteilung eines Narkotikums nur aussagekräftig sein kann, wenn dabei die Einheit, die aus Prämedikation, Narkose-Einleitung und Narkose besteht, beachtet wird. Aus diesem Grunde sind eine Vielzahl veröffentlichter Arbeiten, die dieser Forderung nicht entsprechen, von geringem wissenschaftlichen Wert. Die Untersuchungen von Mazze, Lundberg, Tobey und Bihler wären sicher noch wertvoller, wenn die von Dost angegebene PAH-Halbwertszeit-Methode einbezogen worden wäre.

Weil mit Halothan die Narkose gut steuerbar ist und da die Nebenwirkungen gering sind, wird es den jetzt eingenommenen Platz für die nächste Zukunft sicher halten.

Das Methoxyfluran war zunächst ein günstig zu bewertendes Inhalationsnarkotikum, weil die GFR nur gering abfiel und AVR, ERPF und MAP sich analog verhielten. Die Urinausscheidung sank etwa gleich wie beim Halothan, während die Elektrolyte sich nicht ganz so deutlich veränderten. Der anfängliche Optimismus wurde aber getrübt, weil unter Methoxyfluran-Narkose letale Ausgänge beobachtet wurden. Der Grund hierfür ist in den extrem hohen Fluorid-Spiegeln zu suchen. Die F-Exkretion steigt bis zu 4650 % an, wobei sie im Urin um 150fach höher ist als im Serum. Kritisch wird es, wenn innerhalb kurzer Zeit eine zweite Methoxyfluran-Narkose durchgeführt wird, weil dann das organische Fluorid bis auf 20 000 $\mu\text{mol/l}$ ansteigen kann. Diese Tatsache ist mit einem modernen Narkotikum, das die Organfunktion soweit als möglich schonen soll, nicht vereinbar. Im Hinblick darauf, daß eine Oxalat-ausscheidung pro Tag bis 400 mgm auftreten und das Tubuluslumen durch Oxalatkristalle verlegt werden kann und der P_{CO_2} bis 60 Torr steigen kann, empfiehlt Desmond mit Recht nach seinem letzten Großversuch in diesem Jahr auf Methoxyfluran als Narkotikum zu verzichten.

Eine abschließende Beurteilung des Enfluran ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich, weil Ergebnisse von genügenden Großversuchen, bei denen alle geforderten Bedingungen berücksichtigt wurden, noch nicht vorliegen. Es sieht so aus, als ob das Enfluran ein vielversprechendes Narkotikum werden wird. Die vorliegenden Forschungsergebnisse schließen eine nennenswerte pathologische Beeinträchtigung der Nierenfunktion aus, negativ sind die ätherähnlichen Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen und Krämpfe.

Kommen wir nun auf die i.v. zu applizierenden Narkotika zu sprechen. Nach van de Wallen bleiben bei Propanidid GFR und RBF im Normbereich, die Urinausscheidung nimmt etwas zu, der Blutdruck fällt und die Herzfrequenz nimmt zu.

Auch das Kurz-Zeit-Narkotikum Ketanest läßt nur eine geringe Beeinträchtigung auf die Nierenfunktion erkennen. Aus diesem Grund ist es besonders für diagnostische Narkosen in der Gynäkologie prädestiniert.

Bei der Neuroleptanalgesie sinkt der Blutdruck deutlich ab, GFR sinkt im Vergleich zum Äther/Halothan weniger, die Natrium- und Kalium-Exkretion sinkt minimal.

Die Periduralanästhesie beeinflusst die bekannten Werte nur wenig, so sinkt die GFR nur um 14 %. ERPF schwankt um den Kontrollwert nach oben und unten. Der periphere Widerstand nimmt ab, was ein Sinken des Blutdrucks bis 18 % bewirkt.

Bei der Spinalanästhesie wird ähnliches Verhalten des Blutdrucks wie bei der Periduralanästhesie festgestellt. Die GFR sinkt unmittelbar nach der Injektion bis 10 % und hat sich nach 30 Minuten wieder normalisiert.

Die nachstehenden Tabellen, die aus den Arbeiten mehrerer Autoren ausgewählt wurden, sollen die tabellarischen Vergleiche der behandelten Narkotika veranschaulichen.

Veränderungen der Nierenfunktion durch Inhalationsnarkotika (Eigler) (98).

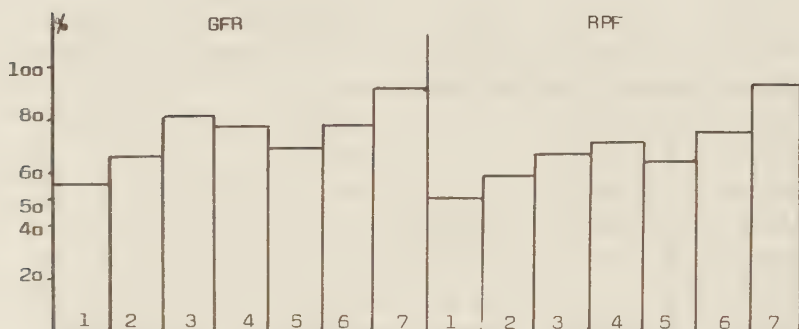
Autoren	Narkotika	% der Kontrollen			
		RPF	GFR	Harn- volumen	Na-Exkret.
Habif	Cyclopropan	37	53	30	11
Miles	"	44	52	-	-
Burnett	"	31	52	-	-
Habif	Äther	48	55	29	28
Miles	"	33	45	-	-
Burnett	"	21	39	-	-
Mazze	Halothan	54	64	40	40
Auerberg	Methoxyfluran	70	80	46	-
Habif	Thiopental	61	67	29	18

Veränderungen der Nierenfunktion durch Inhalationsnarkotika (Auerberg) in Prozent

Autoren	Narkotika	UFR	GFR	RPF	FF
Burnett 8 Pat.	Äther	-51	-21	-39	+25
Burnett 7 Pat.	Cyclopropan	-47	-31	-52	+35
Mazze 10 Pat.	Halothan	-64	-41	-52	+20
Auerberg 10 Pat.	Methoxyfluran	-53	-20	-30	+10

UFR = Urinausscheidung

Vergleich verschiedener Anästhesiemittel bezüglich ihrer Wirkung auf die Nierenfunktion (Feuerstein)



1 = Äther
2 = Cyclopropan
3 = Halothan

4 = Methoxyfluran
5 = Thiopental
6 = Neuroleptanalgesie

7 = Propanidid

Vergleich einiger Narkotika auf GFR, RPF und Natrium-Exkretion (Mazze)

Autor	Narkotikum	GFR	RPF	Na-Exkretion
Habif	Cyclopropan	- 47 %	- 63 %	- 89 %
Miles	—"	- 48 %	- 56 %	-
Burnett	—"	- 48 %	- 69 %	-
Habif	Äther	- 45 %	- 52 %	- 72 %
Miles	—"	- 55 %	- 67 %	-
Burnett	—"	- 61 %	- 79 %	-
Habif	Thiopental	- 33 %	- 39 %	- 82 %
Mazze	Halothan	- 36 %	- 46 %	- 60 %

Nierenfunktion bei Narkose (Mazze und Bunker) -prozentuale Veränderung

Autor		Narkose- tiefe	Prämed.	ABF	GFR	FF	Urin- volumen	Na-Ex	K-Ex
Burnett	1		-	-48	-22	+31	-45		
Miles	1	leicht	Atropin	-45	-22	+24			
		tief	Atropin	-58	-43	+42			
Habif	1		Atropin/ Meperidin	-52	-39	+32	-58	-63	-52
Burnett	2		-	-54	-31	+48	-44		
Habif	2		Meperidin/ Atropin	-69	-55	+56	-68	-84	-68
Miles	2	leicht	Atropin	-28	-26	+ 9			
		tief	Atropin	-66	-55	+50			
Deutsch	2		-	-42	-39	+14	-65	-67	+22
Mazze	3	0.5-1.0	Morphin u.	-61	-48	+34	-57	-57	+17
		1.2-3.0	Scopalmin	-69	-58	+26	-64	-64	+ 8
Barry	3	0.5-1.0	Morphin u.	-12	- 8	+ 4			
			Scopalmin	-47	-40	+10			
Deutsch	3		-	-48	-32	+39	-63	-64	
Habif	4		Meperidin Atropin	-30	-32	- 3	-52	-70	-43
Deutsch	5	leicht	Meperidin/ Atropin	-11	-23	-14			
Gormann	6		-	- 3	- 3	+ 0	-42	-34	-20

1 = Äther

2 = Cyclopropyn

3 = Halothan

4 = Thiopental

5 = Thiopental/Nitrous-Oxid

6 = Neuroleptanalgesie

Literatur

1. ANDERSON J.
REID J.
DERRICK J.R. Comparison of the immediate effects
4 vasopressores on renal blood flow
J. Urol. 95 630 (1966)
2. ASSALI N.S.
KAPLAN S.A.
FOMO S.J.
DOUGLAS R.A.
TADA Y. The effect of high spinal anaesthesia
on the renal hemodynamic and the ex-
cretion of electrolytes during osmotic
diuresis in the hydropenic normal pr-
nant women
Surgery 30 916 (1951)
3. AUERBERG H. Neuroleptanalgesie und Nierenfunktion
Anästhesiologie und Wiederbelebung
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York (1966)
4. AUERBERG H.
HEINRICH J. Methoxyfluran und Nierenfunktion
Anästhesist 14 202 (1965)
5. AUSTIN H.W.
VILLANDRY P.J. Methoxyflurane and renal function
Anesthesiology 28 637 (1967)
6. BARGMANN W. Histologische und mikroskopische
Anatomie des Menschen
G. Thieme Verlag Stuttgart 6 (1951)
7. BARR G.A.
MAZZE R.I.
COUSINS M.J.
KOSEC J.C. An animal model for combined methoxy-
flurane and gentamicine nephrotoxicity
J. Anesth. 45 306 (1973)
8. BARR G.A.
MAZZE R.I.
COUSINS M.J.
HITT B.A.
KOSEC J.E. A comparison of renal effects and me-
tabolism of enflurane and methoxyflurane
in Fischer 344 rats
Pharmacol. exper. 188 257 (1974)
9. BARTH L.
MEYER M. Moderne Narkose
Fischer Verlag Stuttgart (1965)
10. BAYER + LEVERKUSEN Evipan-Natrium-Injektionsnarkotikum
- eine Firmenzeitschrift - (1974)
11. BAYER - LEVERKUSEN Atosil: Vielseitiges Phenothiazinder-
für Praxis und Klinik
- eine Firmenzeitschrift - (1974)

12. DENNETT E.J.
BOWYER D.E.
JENKINS M.T.

Studies in aldosterone excretion of the neonate undergoing anaesthesia and surgery

Anesth. and Analg. 50 636 (1971)
13. BEVAN D.R.
DUDLEY H.A.F.
HORSEY P.J.

Renal function during and after anaesthesia and surgery. Significance for water and electrolyte management

J. Anesth. 45 968 (1973)
14. BIHLER K.

Ketamin - neue Ergebnisse in Forschung und Klinik

Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1973)
15. BIHLER K.

Anästhesiebedingte Veränderungen der Nierenfunktion und renalen Elektrolytexkretion

Anästhesist 18 396 (1969)
16. BIHLER K.
MOORMANN J.G.
LIPECZ J.
GUNDLACH G.
KRÄMER K.

Endogene-Kreatinin-Clearance, Serum-Elektrolyte und renale Elektrolytexkretion unter dem Einfluß von Halothan bei urologischen Eingriffen im Kindesalter

S Ä B 8 468 (1969)
17. BIHLER K.
GUNDLACH G.
MAY P.
LÜBKE P.

Einfluß der Periduralanästhesie mit Prilocain auf die Nierenfunktion

Institut für Anästhesie der Uni-Kliniken im Landeskrankenhaus 665 Homburg
18. BLACK G.W.
KEITLY S.R.

Renal function following methoxyflurane anaesthesia

J. Anesth. 45 353 (1973)
19. BLACKMORE W.P.
ERWIN K.W.
WIEGAND O.F.
LIPSEY R.

Renal and cardiovascular effects of halothane

Anesthesiology 21 489 (1960)
20. BÖHMERT F.
HENSCHEL W.F.

Klinische Beobachtungen mit Ketaminen unter besonderer Berücksichtigung von Kreislauf und Atmung.
In H. Kreusser: Ketamine

Anästhesiologie und Wiederbelebung 40
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969)

21. BRINZAN M.
LITARCZEK G.
IONESCU T.
LITARCZEK D. Haemodynamic changes in the pulmonary
and renal circulation during halothane
and methoxyflurane anaesthesia
Acta Anaesth. Scand. 10 643 (1966)
22. BROMAGE P.R. Physiology and pharmacology of epidural
analgesia
Anesthesiology 28 592 (1967)
23. BUCHER O. Cytologie und Histologie
Hans Huber Verlag, Stuttgart 1970
(7. Auflage)
24. BUDDECKE E. Grundrisse der Biochemie
Walter de Gruyter & Co, Berlin-New York
2. Auflage (1971)
25. BÜHLMANN A.A.
FROESCH E.R. Pathophysiologie
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York (1972)
26. BURBRIDGE N.J.
FORMAN J.V.
HAINS J.D. Renal failure and methoxyflurane
Brit. J. Anesth. 44 895 (1972)
27. CATHELIN M.F. Zit. nach Pitkins, Conduction anesthesia,
herausgegeben von J. L. Southworth und
R. A. Gingson
Philadelphia-London-Montreal, Lippincott
Company (1946)
28. CHENOWETH M.B. Modern inhalation anesthetics
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New
York (1972)
29. COMMITTEE ON
ANESTHESIA Statement regarding the role of methoxy-
fluran in the production of renal dys-
function
Anesthesiology 34 6 (1971)
30. COOK D.R.
COSIMO A.B. Potassium release after succinylcholine
in acutely uremic monkeys
Anesthesia 36 297 (1972)
31. COOK D.R.
COUSINS A.B.
HAMMONDS M.W. Potassium release following administration
of succinylcholine in chronically uremic
monkeys
Can. Anaesth. Soc. J. 19 634 (1972)

32. CORORAN A.C.
TAYLER A.B.
PAGE M.W.
Circulatory response to spinal and caudal anaesthesia in hypertension. Relation to the effect of sympathectomy II effect on the renal function
American heart J. Aug. 14 (1947)
Cleveland/Ohio
33. COUSINS M.J.
MAZZE R.I.
BARR G.A.
KOSEC J.C.
A comparison of the renal effect of isoflurane and methoxyflurane in Fischer 344 rats
Anesthesie 38 557 (1973)
34. CRANDELL W.B.
MAC DONALD
Nephrotoxicity associated with Methoxyflurane anaesthesia
Anesthesie 27 591 (1966)
35. CRANDELL W.B.
MAC DONALD A.
Nephropathy associated with methoxyflurane anesthesia - a follow up report
J. Amer. med. Ass. 205 174 (1968)
36. DAUGHETY M.J.
PETERES P.C.
Anaesthesia for uremic patients
Clin. Anaesth. 3 336 (1968)
37. DEDRICK D.F.
GREENE N.M.
Effects of anaesthetics on the organic acid transport system on the renal tubules
Experientia 27 252 (1971)
38. DESMOND J.W.
Methoxyflurane nephrotoxicity
Can. Anaesth. Soc. J. 21 (1974)
39. DEUTSCH S.
PIERCE EC
VANDAM LD.
Cyclopropane effects on renal function in normal man
Anesthesiology 28 547 (1967)
40. DEUTSCH ST.
GOLDBERG M.
STEPHEN G.W.
WU W.H.
Effects of halothane anaesthesia on renal function in normal man
Anesthesiology 27 793 (1966)
41. DOBKIN A.B.
BYLES P.H.
GHANDONIS S.
Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation anaesthetic: Forane (Compound 469) $\text{CHF}_2\text{-O-CHClCF}_3$
Can. Anaesth. Soc. J. 18 264 (1971)
42. DOBKIN A.B.
HEINRICH R.G.
ISRAEL J.S.
LERY A.A.
NEVILLE jr. J.F.
DUNKASEM K.
Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent (Compound 347) $\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{CHF-Cl}$
Anesthesiology 29 (2) 275 (1968)

43. DODD R.B. Diethyl ether, its effects in the human body
Charles C Thomas, Publisher USA (1962)
44. DOGLIOTTI A.M. Eine neue Methode der regionalen Anästhesie
Die peridurale Anästhesie
2bl Chir. 3141 (1931)
45. DOST F.H. Die Clearance
Klin. Wschr. 27 287 (1949)
46. DUNDEE J.W. Pharmacology of volatile and gaseous anaesthetics
General Anaesthesia, Butterwoeth
London (1959)
47. DVORACEK B. The effect of ethran on renal function
DUCARDUS R. an experimental comparison with penthrane
vHAELST U.J.M. in pigs
KUBAT K. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
LIP H. 84 158 (1974)
vdPLUIJM W.J.W.
48. ELMER W. A comparison of renal function in rats
EKILDSEN P.C. anesthetized with inactine and sodium
LEYSSAC C.O. amytal
Acta. Physiol. Scand. 86 41 (1972)
49. EVERETT G.B. Renal hemodynamic effects of general
ALLEN G.D. anaesthesia in outpatients
KENNEDY W.F. Anaesth. und Analg. 52 470 (1973)
GERBERSHAGEN H.U.
CUTLER R.E.
SAWYER T.K.
50. FEUERSTEIN V. Anästhesie und Nierenfunktion
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
(1969)
51. FIDGOR P.P. Zur Frage der Schockniere aus der Sicht
des Kliniker
Wien. klin. Wschr. 79 785 (1967)
52. FINLAYSON D.C. Fluid and electrolyte requirements during
anaesthesia and surgery
Anesth. and Analg. 51 69 (1972)

53. FINSTERER U.
WITZGALL H.
KRAMER K.
BRECHTELBAUER H.
PRUCKSUNAND P.
Veränderung der Nierenfunktion beim
Hund während und nach Methoxyfluran-
Narkose
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York (1973)
54. FOITZIK H.
Analyse der kumulierten europ. Daten:
Enflurane
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York 84 338 (1974)
55. FRASCINO J.A.
VANAMER P.
ROSEN P.P.
Renal oxalosis and axotemia after
methoxyfluran anesthesia
New England J. Med. 233 676 (1970)
56. FRESSENIUS-STIFTUNG
Anästhesie, Wiederbelebung, Intensiv-
behandlung
- eine Firmenzeitschrift - 4 (1974)
57. FREY R.
HÜGIN W.
MAYHOFER O.
Lehrbuch der Anästhesiologie und
Wiederbelebung
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York (1972)
58. FREY H.H.
SOEHRING K.
Untersuchungen über die Durchlässigkeit
der dura mater des Hundes für Procain
Arch. exp. Vet. Med. 8 804 (1974)
59. FRIEDBERG V.
RÜBENACH I.
Untersuchungen über die Nierenfunktion
während der Narkose und Operation.
Klin. Wschr. 35 974 (1957)
60. FRY B.W.
TAVES D.R.
MERIN R.G.
Fluorometabolites of methoxyflurane
serum concentrations and renal
clearance
Anesthesiology 38 38 (1973)
61. GANGONG W.F.
Medizinische Physiologie
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York (1971)
62. GALLE P.
Experimental renal oxalosis, Electron
microscopic and X-ray spectrophix
study
Nephron 1 158 (1964)
63. GRANDBERG P.O.
WÄHLIN A.
The effect of enflurane on the renal
function with special reference to
tubular rejection of sodium
Acta Anaesth. Scand. 17 41-45 (1973)

64. HABIF D.V. The renal and hepatic blood flow, GFR and urinary output of elektrolites during cyclopropane, ether and thiopenthal anaesthesia, operation and the imediate post-operative period
Surgery 30 241 (1951)
65. HALSEY M.J. Hepatic metabolism of halothan, Methoxyflurane
SAWYER D.C. cyclopropan, ethrane and forane in miniature
EGER E.J. swine
Anesthesiology 35 43 (1971)
66. HETRICK W.D. Renal response to "light" methoxyflurane
WOLFSON B. anaesthesia
DARCIA D.A. Anaesthesiology 38 30 (1973)
SIKER E.S.
67. HENSCHEL W.F. Neuroleptanalgesie
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1966)
68. HENSCHEL W.F. Neuroleptanalgesie
Schattauer Verlag, Stuttgart (1971)
69. HOLADAY The metabolic degradation of methoxyflurane
RUDOLFSKY S. in man
TREVHAFT P.S. Anaesthesist 33 579 (1970)
70. HONQUET M.M. General properties of ethrane
1. Europ. Symposion Über moderne Anästhetika
Hamburg, Nov. 1973
71. HORATZ K. Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen
FREY R. Phenoxyessigsäurederivat Propanidid
PINDLER G. (Epontol)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1965)
72. HUTSCHENREUTER K. Über den Einfluß von Mannit auf die Nieren-
BIHLER K. funktion unter Halothan-Narkose
GUNDLACH G. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-Nrw York (1969)
73. KASSEL H. Ketanest-Anaesthesia bei Urämie. Aus Ketamin,
neue Ergebnisse in Forschung und Klinik
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1973)

74. Katz
KADIS Anaesthesia and uncommon diseases.
Pathophysiologic and clinical correlations
W. B. Saunders Company, Philadelphia/London/
Toronto (1973)
75. KEIDEL W.D. Physiologie
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1970)
76. KENNEDY W.F.jr. Effects of spinal and peridural blocks on
renal and hepatic functions
Clin. Anesth. 2 109 (1969)
77. KENNEDY W.F.jr. Simultaneous systemic cardiovascular
SAWYER T.K. and renal hemodynamic measurements
GERBERSHAGEN H.U. during high spinal anaesthesia in
EVERETT G.B. normal man
CUTLER R.E. Acta Anaesth. Scand. Suppl. 37 163
ALLEN G.D. (1969)
BONICA J.J.
78. KENNEDY W.F. Systemic cardiovascular and renal hemo-
SAWYER K. dynamic alteration during peridural
CUTLER R.E. anesthesia in normal man
GERBERSHAGEN H.U. Anesthesiology 31 414 (1969)
ALLEN G.D.
BONICA J.J.
79. KIVALO J. Effect of methoxyflurane on urinary
SAARIKOSKI S. output in rats
Acta anaesth. Scand 15 247 (1971)
80. KLAUS D. Die Beeinflussung der renalen Hämodynamik
STRIPECKE W. im Evipanschlaf
Ges. Innere Med. 10 365 (1955)
81. KUSCHINSKY G. Pharmakologie
LÜLLMANN H. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1972)
82. KUSCHINSKY G. Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung
G. Thieme Verlag, Stuttgart 6 (1973)
83. KUZUCU E.Y. Methoxyflurane, tetracycline and renal
failure
J.A.M.A. 11 1162 (1970)
84. THE LANCET Methoxyflurane in the kidney
The Lancet Seite: 1168 (1972)

85. LIPPMANN M. Renal blood flow and function under various anaesthetics
J. Am. A. Nurse Anesthetists 393 (1970)
Los Angeles
86. LUND P.C. Peridural analgesia and anesthesia
Charles C. Thomas. Publisher, Springfield
(1966)
87. LUNDBERG S. Renal function during anaesthesia and open heart surgery in man
Acta Scand. Aarhus (1967)
88. LUNDY J.S. High caudal block anesthesia
Surg. Clin. N. Amer. 15 127 (1935)
89. MAY P.
PLANZ C.
BIHLER K.
GUNDLACH G.
HOPPE-SEYLER C. Einfluß von Propanidid auf die renale Hämodynamik und Elektrolytexkretion
Anaesthesist 18 43 (1969)
90. MAZZE R.I. Renal toxicity of anaesthetics: With specific reference to the nephrotoxicity of methoxyflurane
Canad. Anaesth. Soc. J. 20 64 (1973)
91. MAZZE R.I.
SCHWARTZ F.D.
BARRY H.C.
SLOCUM K.G. Renal function during anesthesia and surgery. The effects of halothan anesthesia
Anesthesiology 24 179 (1963)
92. MILLER J.R.
STOELTING V.K.
RHAMY R.K. A comparison of the effects on renal tubular function of halothan-oxygen and halothan-nitrous- oxid-oxygen anesthesia
Anesth. and Analg. 45 41 (1966)
93. NADJABADI M.H.
HUSE K. Verhalten des PAH-Spiegels im Serum als Anhalt für die Nierendurchblutung bei verschiedenen Narkosemitteln
Anaesthesist 23 5 (1974)
94. OYAMA T.
KIMURA K. The effects of methoxyflurane anesthesia and surgery on postoperativ renal function in man
Anästhesist 27 366 (1972)
95. PAMIETNIK S. Sympozjum Anestezjologicznego poświęconego zagadnieniom Neurolept-analgezyi
Kraków (1968)

96. PANNER B.J.
FREEMANN R.B.
ROTH'MOYO L.A.
MARKOWITCH W.
Toxicity following methoxyflurane
anesthesia (Clinical and pathological observations in two fatal cases)
J.A.M.A. 214 86 (1970)
97. PAPPER E.M.
NGAI S.H.
Kidney function during anesthesia
Amer. Rev. Med. 7 213 (1956)
98. PARKE DAVIS
Ketanest: Allg. Anaesthetikum zur
i.v. und i.m. Injektion
- eine Firmenzeitschrift -
99. PIETROBONO P.
VENCHI G.A.
Experimentelle histologische und histo-
chemische Beobachtungen an Nieren von
Tieren mit vorhergegangener kontinuier-
licher i.v. Propanidid Perfusion
Acta Anaesth. (Padova) 19 17 (1968)
100. PRINGEL H.
MAUNSELL R.G.B.
PRINGEL S.
Brit. med. J. II, 542 (1905)
101. PSCHYREMBEL W.
Klinisches Wörterbuch
251. Auflage, Walter de Greyter
Berlin-New York 1972
102. RAVENTOS J.
The action of fluothane, a new volatile
anaesthetic
Brit. J. Pharmacol. 11 394 (1956)
103. REIER C.E.
NUSBAUM L.M.
ANDERSON R.J.
Ethyl alcohol and morphine: A dissociati
anesthetic technic
Anesth. Analg. 50 960 (1971)
104. REIN H.
Physiologie des Menschen
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New Y
(1938)
105. RHAMY R.K.
MILLER J.R.
TOWNLEY N.
STOELTING V.K.
Effect of halothane anesthesia on renal
tubular function in man
Anesth. Analg. 44 236 (1965)
106. ROBERTSON G.S.
HAMILTON W.F.D.
Methoxyflurane and renal function
Brit. J. Anaesth. 45 55 (1973)
107. ROHEN J.W.
Topographische Anatomie
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York
(1971)

108. ROSEN S.M. Effects of anaesthesia and surgery on renal hemodynamics
Brit. J. Anaesth. 44 252 (1972)
109. ROSENMAN E. Kidney and liver damage following
DISHON T. anaesthesia with ether and pentobarbi-
DURST A. tone. Demonstration of renal and hepatic
BOSS J.H. antigens in the urine of rats
Brit. J. Anaesth. 44 465 (1972)
110. RUTH H.S. The antidiuretic effects of anesthetic
TORELL R.M. agents
CULLEN S.C. Anesthesiology 16 939 (1955)
ROVENSTEIN E.A.
WHITARCE R.J.
BACHMAN L.
111. SADOVE Halothane
WALLACE F. A. Davis Company, Philadelphia 1962
112. SCHETTLER G. Innere Medizin
G. Thieme Verlag Stuttgart 1972
113. SELKURT E.E. Nierendurchblutung und renale Clearance
bei Blutverlust und im hämorrhagischen
Schock. Schock-Pathogenese und Therapie
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York S. 162 (1962)
114. SIEGENTHALER W. Klinische Pathophysiologie
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1970
115. SIEGENTHALER W. Klinische Physiologie
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973
116. SILVERBERG D.S. Oxalic acid excretion after methoxy-
McINTYRE W.R. flurane and halothane anaesthesia
ULAN R.A. Can. Anaesth. Soc. J. 18 496 (1971)
GAIN E.A.
117. SMITH N.TY. Circulatory effects of modern inhalation
SMITH P. anaesthetics agents
118. SNOW J. Inhalation of the vapour of ether
Lea and Febiger, Philadelphia 1959
119. SNOW J. Chloroform and other anaesthetics
John Churchill London 1950

120. SPENCE A.A.
LINTON A.L.
PATEL A.R.
The influence on renal function of chloroform and halothane anaesthesia in man
Brit. J. Anaesth. 39 789 (1967)
121. COBB S.
High-output renal failure-reaction to nonspecific injury
Formulary Managment North Chicago III 15 (1970)
122. STEPHEN C.R.
LITTLE D.M.jr.
Halothane
The Williams & Wilkins Company
Baltimore 1961
123. STEVEN K.
Influence of nephron GFR on proximal reabsorption in pentobarbital anaesthetized rats
Kidney International 5 204 (1974)
124. STEPHEN W.C.
EGER E.I.
Renal toxicity of anesthetics in dogs
Department of Anaesthesia, University of California, San Francisco Medical Center.
San Francisco, Calif. Sep. 1970
125. STOELTING R.K.
GIBBS P.S.
Effect of tetracycline therapy and renal function after methoxyflurane anesthesia
Anaesth. Analg. 52 431 (1973)
126. TOBEY R.E.
CLUBB R.J.
Renal function after methoxyflurane and halothane anesthesia
223 649 (1973)
127. UMBREIT W.W.
BURRIS R.N.
STAUFER J.F.
Manometric techniques
Borges, Minneapolis, 1959
128. WATERS R.M.
Chloroform, a study after 100 years
The University of Wisconsin Press
Georg Santa publishing Company
1951
129. WESTERMARK L.
Haemodynamics during halothane anaesthesia in the cat
Acta Scand. Suppl. 13 1969
130. WESTERMARK L.
WAHLIN A.
Blood circulation in the kidney of the cat under halothane anaesthesia
Acta Anaesth. Scand. 13 185 (1969)

131. WISINGER H.W. Halothan als alleiniges Narkosemittel bei erhaltener Spontanatmung
Diss, Mainz, m. Vita 1964
132. WITTKOPF H. Eine Vereinfachung der Nierenfunktionsprüfung mit der PAH nach der Clearance-Methode
Klin. Wschr. 29 191 (1951)
133. ZATELLI R. Ae resistenza renali in anestesia generale
MAGGI U. Minerva anest. 1 31 (1965)
134. SZYDŁOWSKI Z. Influence of diethyl ether and
ZAGROBELNY Z. halothane on oxygen metabolism in the kidney
Acta Physiol. Polonica 17 85 (1966)

Anhang

Die in dieser Arbeit benutzten Abkürzungen :

$\text{\AA}$	- Angström
ADH	- Antidiuretisches Hormon
BUN	- blood urea nitrogen
Ca	- Calcium
C_F	- anorganische Fluorid Clearance
$C_{\text{free water}}$	- Free-Water-Clearance
C_{H_2O}	- Free-Water-Clearance
C_{In}^2	- Inulin-Clearance
C_{Kreat}	- endogene Kreatinin-Clearance
Cl	- Chlor
C_{OALF}	- OALF-Clearance
C_{osm}	- Osmolalitäts-Clearance
C_{PAH}	- PAH-Clearance
DHB	- Dehydrobenzperidol
E_{PAH}	- Exkretionsrate d. PAH
ERBF	- effektiv renal blood flow = eff.Nierendurchblutung
ERPF	- effektiv renal plasma flow = eff.Nierenplasmafluß
Ex	- Exkretion
F	- anorganisches Fluorid
F-Ex	- F-Exkretion
FF	- Filtrationsfraktion
GFR	- glomeruläre Filtrationsrate
Hkt	- Hämatokritwert
HWZ	- Halbwertszeit
K	- Kalium

K_{SK}	- Serum-Konzentration des Kalium
K-Ex	- Kalium-Exkretion
KG	- Körpergewicht
Konz	- Konzentration
KW	- Kontrollwert
l	- Liter
Lösg.	- Lösung
MAD	- mittlerer arterieller Druck
MOF	- Methoxyfluran
mEq	- mval - Milliequivalent
Min	- Minute
Na	- Natrium
Na-Ex	- Natrium-Exkretion
Na_{SK}	- Serumkonzentration d. Natrium
NNR	- Nebennieren Rinde
OP	- Operation
OALF	- organische säurelabile Fluorid-Konzentration
PAH	- Paraaminohippursäure
PAH-HWZ	- PAH-Halbwertszeit
RAS	- Renin-Angiotensin-System
RBF	- renaler Blutfluß - renale Durchblutung
RPF	- renaler Plasmafluß
RR	- Blutdruck (Riva Rocci)
RVR	- renal vascular resistance - Nierengefäßwiderstand
S_K	- Serum Kalium
SGOT	- Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase
Std.	- Stunde
U_{Cl}	- Urin-Konz. des Chlorid
U_{Cl}^V	- Ausscheidung von Chlorid im Urin
U_K	- Urin-Konz. von Kalium
U_K^V	- Ausscheidung von Kalium im Urin

U_{Na}

- Urin-Konz von Natrium

$U_{Na} V$

- Ausscheidung von Natrium im Urin

UFR

- Harnausscheidung = urine filtration rate

ULAP

- Harn-Leucinaminopeptidase

ULDH

- Harn-Lactatdehydrogenase

UMDH

- Harn-Malatdehydrodenase

V

- Harnfluß

Vol%

Volumenprozent

Lebenslauf

Am 8. August 1946 wurde ich als Sohn des Flugkapitäns F. W. Schenk und seiner Frau Ursula, geb. Schultebrauks, in Aachen geboren.

Bedingt durch häufigen Berufswechsel meines Vaters und den damit verbundenen Umzügen, beendete ich meine Schule mit dem Reifezeugnis des Naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Wiesbaden erst am 18. Juni 1968.

Anfangs (WS 68/69) studierte ich an der Mainzer Universität fünf Semester Biologie mit dem Abschluß des Vordiploms. Die Vorklinik leistete ich anschließend bis zum Physikum in Marburg/Lahn, das Klinische Studium bis zum Examen wieder in Mainz ab.

Nach dem Examen arbeitete ich vom 1. September 1976 an ein Jahr als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus in Schongau/Obb. - davon acht Monate in der Chirurgie mit Betreuung des Kreissaales und vier Monate in der Inneren. Am 1. September 1977 wurde ich zum Ableisten meines Grundwehrdienstes zur Bundeswehr gerufen. Am 1. Februar 1978 verpflichtete ich mich zum Zeitsoldat auf zehn Jahre.

Seit dem 7. August 1976 bin ich mit der Krankengymnastin Karin Volz aus Pforzheim verheiratet.

Kaufbeuren, Januar 1979

